UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N° 474

Contribution à l'étude de l'élimination urinaire d'un androgène retard, le cyclopentylpropionate de testosterone, au cours du traitement anticancéreux

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
Section de PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement
devant la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
le 1er Avril 1960

PAR

Félix GIROUD
Né le 26 Juillet 1927, à CHAMBÉRY (Savoie)

F. ANDRÉ
5, Rue Bugeaud - LYON

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N° 474

Contribution à l'étude de l'élimination urinaire d'un androgène retard, le cyclopentylpropionate de testosterone, au cours du traitement anticancéreux

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
Section de PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement
devant la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
le 1er Avril 1960

PAR

Félix GIROUD
Né le 26 Juillet 1927, à CHAMBÉRY (Savoie)

F. ANDRÉ
5, Rue Bugeaud - LYON

R. MUS.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M. J. LEPINE, Doyen honoraire
M. H. HERMANN, Doyen, Correspondant de l'Institut
M. M. LEVRAT

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique, radiologie, physiothérapie
DECHAUME	Clinique neuro-psychiâtrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	clinique des maladies infectieuses et bactériologie
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale
DELORE	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale
GUILLEMINET	Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique dermatologique et syphilligraphique
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie

MM.	CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
	DARGENT	Cancérologie
	GUICHARD	Anatomie pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEYCELON	Pathologie chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	KEHL	Histologie

Professeur à titre personnel

M.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine

Professeurs titulaires sans chaire

MM.	BANSSILLON	Obstétrique
	ROMAN	Parasitologie
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER J.François	Physiologie
	CHATONNET	Physiologie
	DORCHE	Pharmacie galénique et matière médicale

Maîtres de Conférences-Agrégés

MM.	PERROT Louis	Chimie organique et toxicologie
	FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique
	CIER André	Pharmacie et pharmacologie
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
	DUROUX Emile	Anatomie
	BRETTE René	Thérapeutique
	DUMONT Louis Prosper	Histologie
	THIVOLET Jean	Hygiène
	GARIN Jean-Paul	Parasitologie
	MORET Robert	Physique
	ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie

Agrégés en exercice

MM.	LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
	GONIN André	d°	Cardiologie
	MATHIEU Jacques	d°	Obstétrique
	MARION Joseph	d°	Orthopédie
	PONT Maurice	d°	Propédeutique médicale
	VIGNON Georges	d°	Pathologie médicale
	REVOL Louis	d°	Pathologie médicale
	JAUBERT de BEAUJEU	d°	Pathologie chirurgicale
	TRAEGER Jules	d°	Médecine générale
	GUILLEMIN Georges	d°	Pathologie chirurgicale
	PAPILLON Jean	d°	Electro-radiologie
	BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
	FRANCOIS René	d°	Pédiatrie, Puériculture
	GUINET Paul		Médecine générale

MM.	SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
	MARION Pierre		Chirurgie générale
	MICHAUD Pierre		Chirurgie générale
	MONNET Paul		Maladies infectieuses
	GIGNOUX Marcel		O.R.L.
	FREIDEL Charles		Stomatologie
	PLAUCHU Marcel		Médecine générale
	DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologi médicale
	COLIN Marcel	d°	Médecine légale
	GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
	DUMONT Martial	d°	Obstétrique
	DURAND Louis Noël	d°	Urologie
	FRANCILLON Jacques	d°	Chirurgie générale
	DESPIERRES Charles		Médecine générale
	de MOURGUES Georges		Chirurgie générale
	SAUBIER Eugène		Chirurgie générale
	COLOMB Daniel		Dermatologie
	TOLOT François		Médecine du travail
	SCHOTT Bernard		Neurologie Psychiatrie
	BONAMOUR Georges		Ophtalmologie

Examinateurs de la Thèse

MM. CHAMBON
BADINAND
DORCHE
PERROT

A MES PARENTS

Faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.
L'exemple qu'ils m'ont donné par leur travail, leur bonté, leur amour, restera toujours pour moi le plus précieux et le plus tendre des biens.

A MA FEMME

Ses conseils, ses encouragements et son aide ont été indispensables à la réalisation de ce travail. Qu'elle y trouve une marque de notre profonde tendresse.

A MES ENFANTS PASCALE ET CHRISTIAN

A MON FILLEUL FRANCOIS

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0016

AVANT PROPOS

Le travail que nous présentons aujourd'hui revêt pour nous une importance plus grande que sa valeur.

Il nous a donné l'occasion de renouer avec la vie universitaire et d'étendre nos connaissances dans une direction devenue assez inhabituelle pour nous.

De plus l'effort qu'il nous a demandé nous a été profitable à bien des points de vue.

Aussi, il nous est particulièrement agréable de remercier les Maîtres qui nous font l'honneur de le juger.

M. le Professeur CHAMBON, Professeur de Chimie Organique, Pharmacien des Hôpitaux de Lyon, nous a fait l'honneur de présider notre thèse.

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir confié le sujet de cette étude et de nous avoir accueilli dans son laboratoire de l'hôpital E. Herriot.

Au cours de nos travaux, ses conseils avisés ont toujours été pour nous une aide précieuse.

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici notre gratitude et notre profond respect.

M. le Professeur BADINAND, Professeur de Chimie Analytique, Pharmacien des Hôpitaux de Lyon, a dirigé nos débuts dans les hôpitaux et la plus grande partie de notre internat.

Nous lui sommes particulièrement redevable de nous avoir permis de compléter ce travail dans son hôpital et de nous avoir aidé de ses conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre très profond attachement et de notre sincère reconnaissance.

M. le Professeur DORCHE, Professeur de Matière Médicale, Pharmacien des Hôpitaux de Lyon, nous a toujours témoigné sa sympathie bienveillante et nous a fait l'honneur d'être aujourd'hui notre juge.

Nous le remercions bien respectueusement.

M. le Professeur Agrégé PERROT, Pharmcien des Hôpitaux de Lyon, a toujours fait preuve à notre égard d'une grande bienveillance au cours de nos études et encore aujourd'hui en acceptant de juger notre travail. Nous tenons à lui présenter ici nos hommages respectueux.

Il nous est particulièrement agréable aussi de remercier Monsieur MALLEIN, Pharmacien des Hôpitaux de Lyon, Chef de Travaux au Laboratoire de Chimie Analytique Pharmaceutique, pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de cette thèse et le travail supplémentaire que nous lui avons souvent occasionné.

Ses encouragements et ses conseils éclairés nous ont toujours été très précieux.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre profonde amitié.

Nos remerciements vont enfin à Monsieur A. REVOL, Chef de Travaux au Laboratoire de Pharmacie Galénique, pour l'aide qu'il nous a apportée en nous communiquant les résultats de ses recherches qui pouvaient nous intéresser.

Qu'il soit assuré de notre fidèle amitié.

I N T R O D U C T I O N

L'hormonothérapie occupe parmi toutes les thérapeutiques médicales du cancer la première place mais pour deux organes seulement : le sein et la prostate.

L'influence hormonale sur le développement de certaines tumeurs malignes n'est pas une notion récente, puisque un chirurgien de Glasgow, BEATSON, en 1895, avait préconisé et utilisé avec des résultats non négligeables, la castration chirurgicale dans le traitement du cancer inopérable du sein. Il fut imité par de nombreux chirurgiens anglais, américains, et même français puisqu'en 1903, REYNES rapportait un cas paraissant démonstratif.

Expérimentalement, LATHROP et LOEB dès 1916, avaient mis en évidence les relations entre la reproduction et la proportion élevée des cancers mammaires constatés chez certaines souches de souris dont les femelles non reproductives sont beaucoup moins fréquemment atteintes, les mâles de ces mêmes souches restant toujours indemnes.

Corrélativement, l'ovariectomie pratiquée chez les femelles jeunes supprime presque complètement la cancérisation spontanée tandis que la greffe ovarienne confère aux mâles une grande sensibilité.

LACASSAGNE, en 1932, constate l'apparition de cancer mammaire chez la souris mâle castrée à la suite d'injections répétées de folliculine.

Les résultats de ces expériences faisaient déjà prévoir l'activité probable que pourrait avoir une hormone antagoniste de l'activité ovarienne. Elles furent donc reprises et complétées grâce à la découverte des hormones mâles :

ANDROSTERONE et ses dérivés par BUTENANDT et RUZICKA en 1931 et surtout la TESTOSTERONE par LAQUEUR et RUZICKA en 1935.

Par le propionate de testostérone on put ainsi empêcher dans une forte proportion l'apparition de l'adénocarcinome mammaire qui était presque fatal chez des souries femelles de lignée cancéreuse.

L'action antifolliculinique de la testostérone allait être bientôt utilisée avec succès pour le traitement des mastoses (TURPAULT, DESMARET puis LOESER) et de certaines hémorragies dites fonctionnelles (BECLERE).

Ces premiers résultats cliniques et surtout les données expérimentales acquises rendaient logique et inévitable l'essai du traitement par l'hormone mâle de certains cancers du sein. C'est ainsi qu'en 1937, ULRICH et LOESER à quelques mois d'intervalle utilisent cette nouvelle indication de l'hormone mâle et obtiennent une amélioration temporaire de l'état de leur malade.

Cette thérapeutique palliative a été beaucoup utilisée depuis et de nombreux auteurs se sont efforcés d'en décrire les effets et de les expliquer.

La testostérone est employée pour des raisons de commodités et surtout d'activité le plus souvent à l'état d'esters (sous forme de propionate surtout, de benzoate, d'acétate) solubles dans l'huile, diffusant

rapidement mais aussi rapidement détruits et éliminés.

De nombreux travaux ont été faits pour faciliter son utilisation lorsque l'hormonothérapie réclame une imprégnation continue et régulière de l'organisme. Les chercheurs ont essayé d'obtenir un effet retard soit par modification du véhicule (suspensions cristallines, génocristaux, pellets) soit par modification du principe actif à la manière des pénicillines retard modernes.

Mais, s'il est relativement aisé de suivre la concentration et l'élimination d'une pénicilline retard pour en fixer la posologie, il en va autrement des hormones en général et en particulier des hormones androgènes. Celles-ci, en effet, de par la complexité de leur action physiologique, leur utilisation à des doses très faibles, leur métabolisme encore imparfaitement connu, ne peuvent être suivies dans l'organisme humain avec la rigueur qu'il conviendrait.

Leur posologie surtout en ce qui concerne les dérivés retard est donc souvent assez imprécise.

C'est dans cette orientation thérapeutique qu'a été utilisé, au Centre Anticancéreux Léon Bérard, à Lyon, sous la responsabilité du Professeur DARGENT, le CYCLOPENTYL PROPIONATE DE TESTOSTERONE, au cours du traitement anticancéreux et nous nous sommes proposés de suivre l'évolution des produits de métabolisme de cette hormone qui comporte, comme nous le verrons ultérieurement, des 17 cetostéroïdes urinaires.

Nous avons adopté pour ce travail le plan suivant :

PLAN DE CE TRAVAIL

I - BIBLIOGRAPHIE GENERALE

1°) La testostérone : ses propriétés
son métabolisme

2°) Les 17 cétostéroïdes neutres urinaires

les origines
leur élimination
principales méthodes de dosage

3°) Le cyclopentylpropionate de testostérone.

II - TRAVAUX PERSONNELS

1°) Méthodes de dosages utilisées :

- dosage des 17 cétostéroïdes neutres totaux
- séparation des 17 cétostéroïdes neutres urinaires en trois fractions physiologiquement distinctes,
- chromatographie des 17 cétostéroïdes neutres urinaires.

2°) Résultats

3°) Discussions.

III - CONCLUSIONS

IV - BIBLIOGRAPHIE

Première Partie

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE PREMIER

L A T E S T O S T E R O N E

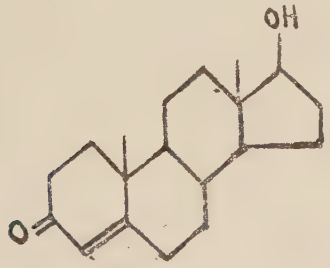
Nous ne ferons pas ici une monographie complète de la testostérone, nous nous restreindrons à ne rappeler que les connaissances acquises récemment surtout en ce qui concerne les propriétés physiologiques et le métabolisme de cette hormone.

Rappelons cependant que la testostérone fut isolée à l'état de traces des testicules de taureau par LAQUEUR en 1935 et préparée synthétiquement la même année par dégradation des dérivés dibromés et acétylés du cholestérol et du stigmastérol par BUTENANDT et RUZICKA.

La formule brute de la testostérone est $C^{19}H^{28}O^2$.

Le poids moléculaire égale 288,40.

La formule de constitution est très voisine de celle des hormones folliculaires et du cholestérol :



TESTOSTERONE
(Δ 4,5 androstène ol-17 one-3)

Il s'agit d'un corps cristallisé, blanc, insoluble dans l'eau, dextrogyre.

La testostérone est une hormone androgène qui détermine l'apparition des caractères sexuels secondaires mâles.

Elle possède une action sur l'anabolisme protidique particulièrement marquée sur la trame protidique de l'os où elle s'oppose à l'action catabolique des hormones corticosurrénaliennes glucido-protidique.

Elle possède aussi une action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes en accroissant la rétention saline et en diminuant la diurèse (WEST, 81).

Sur les vaisseaux, la testostérone possède une action vasodilatatrice surtout sur les vaisseaux cutanés, cérébraux et pelviens.

---

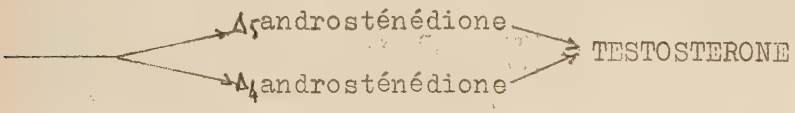
81 WEST C.D. TYLER F.H. BROWN H.
J. Of Clin, Endocr. II, N° 8,833-842, 1951.

METABOLISME DE LA TESTOSTERONE

Avant de reprendre en détail les acquisitions récentes sur les produits du métabolisme de la testostérone, nous rappellerons les hypothèses modernes relatives à son anabolisme.

Les travaux de WEST et de ses collaborateurs (80) qui ont permis de retrouver la testostérone et la $\Delta 4$ androsténédione ainsi que d'autres stéroïdes non identifiés dans le sang de la veine spermatique du chien, de SAVARD (73) qui ont perfusé du radiocétate avec et sans gonadotrophine à travers le testicule humain isolé et ont retrouvé dans la fraction stéroïdique neutre de la testostérone et de la $\Delta 4$ androsténedione radioactive, de DANBY (18) qui montrèrent que la perfusion de Déhydroépiandrostérone, de $\Delta 4$ androsténédione et de $\Delta 5$ androstène 3β 17β diol dans le testicule isolé du chien provoque l'apparition d'un androgène plus actif, probablement de la testostérone, conduisent à penser que l'ACTH au niveau de la corticosurrénale, la gonadotrophine B au niveau des cellules intersticielles du testicule et sans doute aussi des ovaires donnent naissance à des stéroïdes androgènes par rupture oxydative de la chaine latérale du cholestérol entre C 17 et C 20, rupture qui libère une molécule de Déhydro-épiandrostérone (DHA) qui est elle-même déshydrogénée en androsténédione, celle-ci est hydrogénée en C 17 en testostérone, ce que l'on peut représenter par la série :

Acétate ⟶ Cholestérol ⟶ Déhydroépiandrostérone ⟶



On peut cependant objecter à cette hypothèse, bien que WEST (94) en étudiant les stéroïdes de la veine spermatique du chien ait retrouvé la $\Delta 4$ androstène dione dans cette même veine spermatique, que cette $\Delta 4$ androsténédione et $\Delta 5$ androsténédione n'ont pas été isolées du tissu testiculaire.

D'autre part, les travaux de UNGAR et DORFMAN (77) portant sur l'administration in vivo de radioacétate et ceux de BRADY (12) portant sur l'incubation de radioacétate en présence de tranches de tissu testiculaire suggèrent qu'il existe peut être aussi une voie conduisant de l'acétate à la testostérone en dehors de celle qui passe par le cholestérol.

Avant d'envisager le catabolisme de la Testostérone il nous paraît opportun de rappeler quelques points fondamentaux de la structure des stéroïdes hormonaux.

---

80 - WEST C.D. HOLLANDER V.P. KRITCHEVSKY T.H. and DOBRINER K.

73 - SAVARD K, DOFRMAN R.I., POUTASSE E. J. Clin. Endocr. 12, 935, 1952.

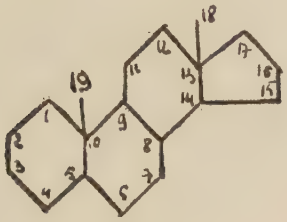
18 - DANBY M. Endocrinol. 27, 236, 1940.

77 - UNGAR F and DORFMANN R.I. J. Biol. Chem. 205, 125-132, 1953.

12 - BRADY R.O. J. Biol. Chem. 193, 145, 1951.

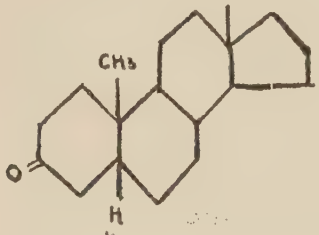
Les hormones secrétées par les glandes génitales et les glandes corticosurrénaliennes sont des stéroïdes dérivés du noyau du diméthyl 10-13 cyclopentanoperhydrophenanthrène (formule 1) dans lequel deux isoméries sont possibles sur le carbone 3 et 5 :

1°) Isomérie portant sur la position de l'H en 5 par rapport au $-CH_3$ en 10 :



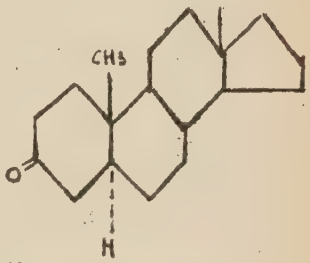
diméthyl 10-13 cyclopentanoperhydrophenanthréne

formule I



Coprostanone

formule 2



Cholestanone

formule 3

- dérivé Cis: H-5 et CH_3-19 porté par C-10 sont du même côté du plan du système cyclique;
- dérivé trans : H 5 en arrière du plan, par rapport à CH_3 - 19

Les corps de la série *CIS* ou normale se rattachent à la Coprostanone (formule 2).
Les corps de la série *trans* ou allo se rattachent à la Cholestanone (formule 3).

2°) La réduction de ces 2 cétones fait apparaître une fonction alcool secondaire en C3 et l'emplacement relatif de H et OH dans l'espace entraîne une autre isomérie :

- si H est en avant du plan du système cyclique et OH de l'autre côté, dérivé α ou épi.
- si H est de l'autre côté du plan et OH en avant : dérivé β ou iso.

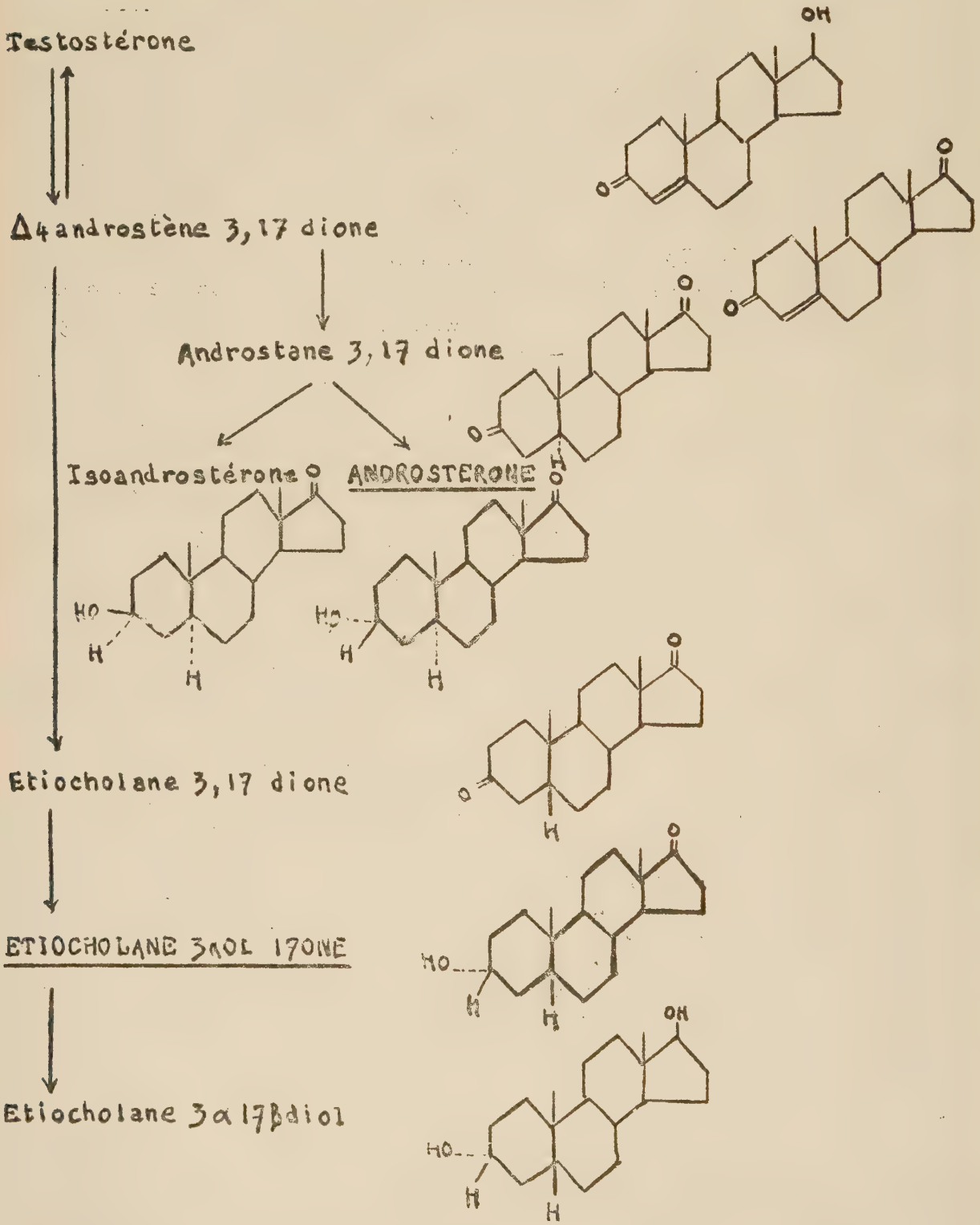
D'où possibilité de 4 dérivés :
- Coprostanol : dérivé β ou iso
- Epicoprostanol : dérivé α ou épi
- Cholestanol : dérivé β ou iso
- Epicholestanol : dérivé α ou épi.

La testostérone est le $\Delta 4$, androstène ol - 17 one 3.

Les stérols ayant OH en C3 en position β ou iso précipitent par le digitonoside.

CATABOLISME DE LA TESTOSTERONE (63)

Le catabolisme de la testostérone se fait dans le sens d'une disparition de la double liaison du premier noyau (comme toutes les hormones stéroïdes) par hydrogénation selon le rapport 5 /5 = 2/1, le carbonyl en 3 est transformé en fonction alcool, il y a donc production prioritairement d'Etiocholanolone (5) et d'androstérone (5) et de petite quantité d'isomère 3 de l'androstérone : l'isoandrostérone.



63 - PINCUS Actualités Biochimiques 19, 1955.

ELIMINATION DE LA TESTOSTERONE

Le catabolisme de la testostérone produit donc des corps stéréoïdiques ayant tout au moins, pour ce qui concerne ceux que nous connaissons, une fonction cétone en C 17.

La détoxication de l'organisme cependant serait insuffisante si les hormones ou leurs catabolites tissulaires n'étaient pas éliminés car les stéroïdes ne sont pas totalement transformés en composés biologiquement inactifs. Cette élimination est rendue possible par la production de composés solubles dans l'eau et facilement éliminables par l'urine. Le métabolisme de la testostérone comme celui des stéroïdes rejoint ici les voies d'élimination du métabolisme général : glycuronoconjugaison et sulfoconjugaison. Ces conjugaisons interviennent dans le foie, le rein n'intervenant que très modestement ainsi que l'a montré LOMBARDO (52) sauf, peut être, pour transformer in vitro une petite quantité de testostérone en $\Delta 4$ androstène 3, 17 dione. JAYLE (44) a montré que cette conjugaison était orientée dans le cas des 3 OH stéroïdes par la position spatiale de l'oxhydrile :

- les 3 OH stéroïdes s'unissent de préférence avec l'acide glycuronique.
- les 3 OH stéroïdes se combinant uniquement avec l'acide sulfurique.

Il n'existe à ce jour pas d'autres possibilités connues d'élimination de la testostérone. En effet, on n'a jamais pu faire apparaître la testostérone dans les urines. L'estérification de l'hydroxyle en 3 représente la plus importante mais non l'unique possibilité de conjugaison; or, c'est seulement in vitro, par synthèse par voies chimiques, que FISHMAN (27) et SCHNEIDER (74) ont pu obtenir respectivement le glycuronate de testostérone et le sulfate de testostérone. SAMUELS et WEST (71) pensent que la testostérone serait fortement liée aux protéines et cette liaison conditionnerait l'excrétion rénale des stéroïdes. Cette excrétion rénale dépendrait aussi de la solubilité des stéroïdes dans l'eau : les stéroïdes les plus polaires : cortisol, cortisone passent plus facilement dans l'urine parce qu'ils sont plus solubles dans l'eau (55).

Il résulte des travaux antérieurs que la testostérone peut s'éliminer en partie (et seulement en partie, car nous verrons plus loin qu'un pourcentage non négligeable de ce stéroïde échappe encore aux meilleures méthodes d'investigation connues à ce jour) sous formes de composés stéroïdiques, surtout androstérone et etiocholanolone, ayant une fonction cétone en 17 à l'état de glycuronoconjugués et sulfoconjugués solubles dans l'urine, qu'elle ne passe pas dans les urines, peut-être par suite de ses liaisons avec les protéines ou de son insolubilité dans l'eau.

Il importe donc d'envisager la constitution des 17-cetostéroïdes que l'on peut rencontrer dans l'urine.

---

52 - LOMBARDO M.E., HUDSON P.B., YANDEL F. J.Biol. Chem. 220, 699-711, 1956

44 - JAYLE M.F., CREPY O. Ann. Endocr. 14, 74-77, 1953.

27 - FISHMAN W.H., SIE H.G. J. Biol. Chem. 218, 335-43, 1956.

74 - SCHNEIDER J.J., LEWHART M.L., J.Biol. Chem. 22, 787-94, 1956.

71 - SAMUELS L.T., WEST C.D. Vitamins and Hormones 10, 251-95, 1952.

52 - LOMBARDO M.E. HUDSON P.B. YANDEL F. J. Biol.Chem. 220, 699-711, 1956.

CHAPITRE DEUXIEME

LES 17 CETOSTEROIDES NEUTRES TOTAUX URINAIRES (*)

En 1935 et 1936 (85 - 86) ZIMMERMAN applique la réaction colorée des cétones avec le métadinitrobenzène en milieu alcalin à des stéroïdes cristallisés et à des extraits urinaires. CALLOW (13) confirme que la teneur en 17 cetostéroïdes des extraits urinaires est plus grande que la quantité prévue à partir des dosages biologiques. Cette observation fut le point de départ des recherches sur la composition des 17 cetostéroïdes urinaires, recherches auxquelles s'intéressèrent de nombreux chercheurs parmi lesquels on retiendra les noms de ZIMMERMAN, TALBOT, DORFMAN, PINCUS, DINGEMANSE, HUIS IN'T VELD, JAYLE, pour le nombre et l'importance de leurs travaux consacrés à cette question.

Nous nous efforcerons de reprendre de la façon la plus concise et la plus complète l'exposé de cette question à la lumière des travaux récents.

Sous le nom de 17-Cetostéroïdes on entend le plus souvent les 17-cetostéroïdes neutres totaux car dans toutes les investigations qui ont porté sur ces corps, on élimine toujours les composés ayant un cycle phénolique par dissolution dans une solution alcaline : type oestrone qui porte bien une fonction cétone en C-17 mais dont le premier noyau est phénolique. Il s'agit donc de l'ensemble des catabolites stéroïdiques urinaires possédant une fonction cétone en C-17, qui généralement portent aussi une fonction alcool en C-3 d'où leur nom de 17-cétostéroïdes alcooliques, dont les principaux sont :
androstérone, étiocholanone, isoandrostérone, déhydroisoandrostérone, II β - hydroxyandrostérone, II β -hydroxyisoandrostérone.

ORIGINE

Dès le début des recherches, on savait que les 17-Cétostéroïdes ne sont pas exclusivement des métabolites de la testostérone, car on connaissait la présence de ceux-ci dans les urines de femmes normales et d'hommes castrés. On fut amené à penser qu'il pouvait y avoir une deuxième source de 17-cétostéroïdes dans le cortex surrénalien.

C'est surtout grâce à DOBRINER et à ses collaborateurs (21, 22) que la composition du mélange stéroïdique dans l'urine fut connue dans ses moindres détails.

---

85 - ZIMMERMAN W - Z. Physiol. Chem. 1935, 233, 257.

86 - ZIMMERMAN - Z. Physiol. Chem. 1936, 245, 47.

13 - CALLOW N.H., CALLOW R.K., EMMENS C.W. Biochem. J. 32, 1312-31, 1938.

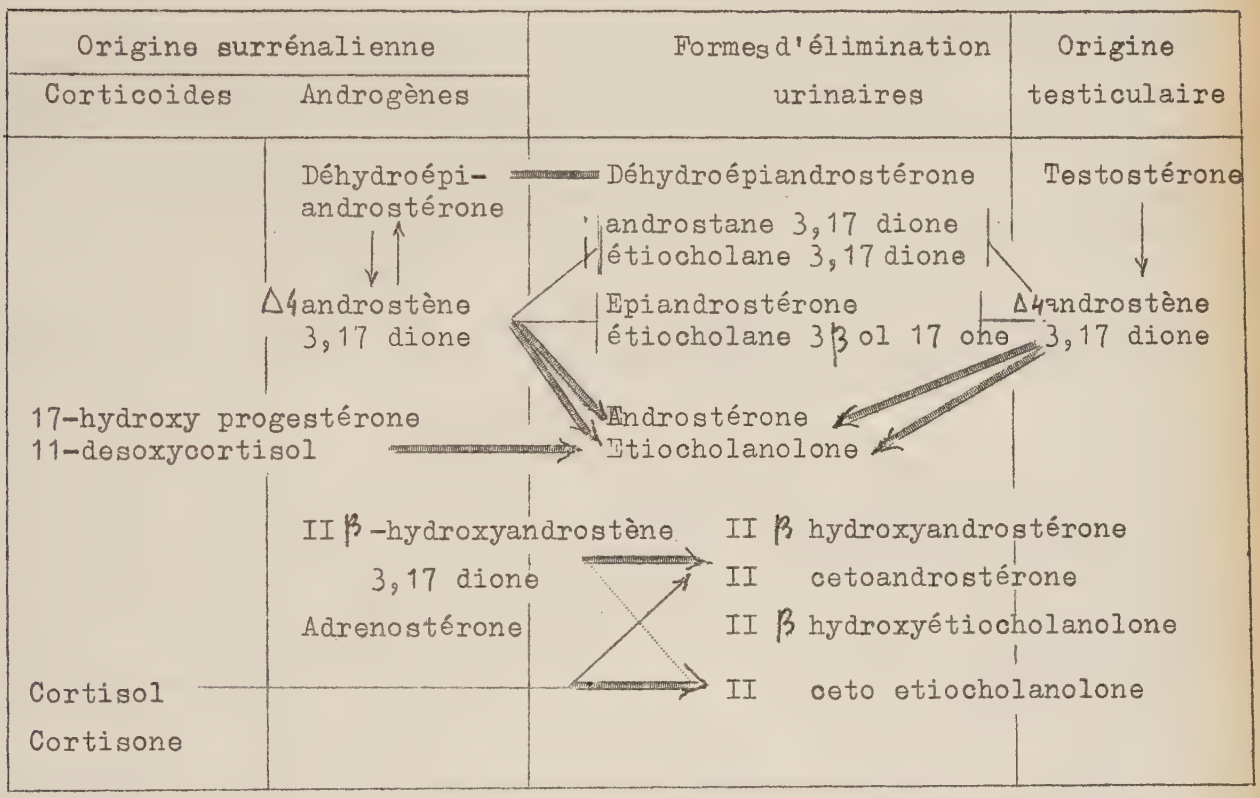
21 - DOBRINER K., LIEBERMAN S., RHOADS C.P. J. Biol. Chem. 195, 241-261, 1952.

22 - DOBRINER K., LIEBERMAN S., RHOADS C.P., JONES R.N., WILLIAM V.Z., BARNES R.B. J. Biol. Chem. 172, 279-311, 1948.

(*) Nous décrirons souvent par la suite ces corps sous l'abréviation : 17 CSNT.

DORFMAN et UNGAR (25) ont eu le mérite d'essayer de coordonner dans des tableaux toutes les données possibles sur le métabolisme des stéroïdes. Les 17-cétostéroïdes urinaires, chez l'homme, proviennent pour les deux tiers des androgènes surrénaliens et des 17-hydroxycorticostéroïdes et pour un tiers seulement des androgènes testiculaires (36 et 56). L'androstérone et l'étiocholanolone qui, à elles seules, rendent compte de 50 à 70 % des chromogènes de la réaction de ZIMMERMAN peuvent prendre naissance dans le testicule ou à partir de précurseurs surrénaliens, tandis que les stéroïdes urinaires oxygénés en C-II et la déhydroepiandrostérone et ses dérivés semblent se former seulement à partir de précurseurs surrénaliens.

Tableau 1 - Précurseurs des 17 cétostéroïdes urinaires (rapporté par REVOL (66).



---

25 - DORFMAN R.I., UNGAR F. - Metabolism of steroids hormones 1953, Burgess Publishing Co. Minneapolis Minn. Travaux sur 17 ceto.

36 - HEARD R.D.H. in Pincus. Actualités biochimiques, N° 19.

56 - MASON H.L. and ENGSTROM W.W. Physiol. Rev. 30, 13, 1950 : in Pincus actualités biochimiques N° 19.

66 - REVOL A. Revue Lyonnaise de Médecine, VII, N° 8,30 avril 1958.

Les 17 cétostéroïdes urinaires ne mesurent cependant pas exactement l'activité des glandes endocrines dont ils sont issus.

Depuis leur sécrétion, ils subissent en effet diverses activités métaboliques :

- fixation par le récepteur sur lesquels ils agissent,
- inactivation et fixation dans les tissus,
- détoxication par le foie,
- excrétion par les reins.

Comme nous l'avons vu à propos de la testostérone, le métabolisme hépatique agit soit par sulfoconjugaison, soit par glycuronoconjugaison et aboutit à des composés hydrosolubles retrouvés dans les urines et sur lesquels portent les dosages chimiques.

DOSAGES CHIMIQUES

CALDOW (13) avait remarqué que la teneur en 17 cétostéroïdes des extraits urinaires était plus grande que les quantités prévues à partir des dosages biologiques, effectués au moyen des tests classiques : augmentation de la crête du chapon, augmentation du poids des vésicules séminales du rat, car les 17 cétostéroïdes ne sont pas synonymes d'androgènes (c'est ainsi que l'étiocholanolone n'a aucune activité biologique).

Pour connaître les quantités éliminées par les urines, il faudra donc s'adresser à des méthodes chimiques.

Principe

- prélèvement exact des urines de 24 heures par suite des variations au cours du nycthémère (Pincus 63)

- hydrolyse pour briser la liaison avec l'acide glycuronique ou sulfurique, hydrolyse qui peut se faire soit en milieu acide (acide sulfurique, acide chlorhydrique), à différents pH (travaux de BITMAN et COHEN (10), soit par une méthode moins brutale et plus élégante à l'aide de suc d'Hélix Pomatia (Travaux de Thévenet (39) qui contient des β-glycuronidases et des sulfatases.

- extraction par solvants organiques et purification de l'extrait.

- réactions colorimétriques : le plus souvent réaction de ZIMMERMAN utilisant le métadinitrobenzène en milieu alcalin.

D'autre part l'origine multiple des 17-cétostéroïdes neutres urinaires a suscité de la part des chercheurs le désir de préciser par leur fractionnement, c'est-à-dire par l'isolement des divers constituants stéroidiques, l'origine glandulaire surrénalienne et éventuellement ovarienne de ceux-ci.

En effet, les recherches portant sur la sécrétion des androgènes testiculaires, dont le principal est la testostérone, et des androgènes surrénaliens permettaient d'espérer que la séparation et l'identification des divers 17 cétostéroides urinaires autoriseraient à retrouver leur origine.

---

(13) - CALLOW N.H. Biochem. J. 32, 1312-1331, 1938.
(10) - BITMAN J. and COHEN S.L. Journal Biological Chemistry 1951, 190, p. 351.
(63) - PINCUS G - Actualités Biochimiques, N° 19, 1955.
(39) - HENRY R., THEVENET M. Bull. Soc. Chim. Biol. 34, p. 886 - 1952.

Diverses techniques ont été mises en oeuvre que l'on peut diviser en deux groupes :

- Techniques chromatographiques :

Deux grandes techniques de chromatographie ont été utilisées, basées l'une sur la chromatographie sur colonne d'alumine avec élution par des éluants de polarité croissante (DINGEMANSE, HUIS INT VELD (20) (HENRY et THEVENET 40).

l'autre sur la chromatographie sur papier dans les systèmes formamide-benzène (ZAFFARONI 84) ou ligroine-propylénéglycol (SAVARD 72)

- Séparation par extraction par le butanol à différents pH et hydrolyse à chaud à différents pH (JAYLE (43).

L'interprétation des résultats fournis par ces méthodes de dosage doit être faite en tenant compte de nombreuses et importantes interférences, interférences que nous classerons en trois groupes : physiologiques, thérapeutiques, pathologiques.

1°) INTERFERENCES PHYSIOLOGIQUES

Influence de l'âge : l'élimination des 17 cétostéroïdes croît proportionnellement au développement somatique, à l'exception des premiers jours de la vie pendant lesquels les taux de 17 cétostéroïdes assez élevés (1,175 mg à 1,500 mg le premier jour) descend vers le neuvième jour à 0,75 mg) pour atteindre son maximum entre 25 et 35 ans, pour diminuer ensuite, surtout la fraction testiculaire. (PINCUS 63) (KENIGSBERG 48).

Influence du nycthémère : PINCUS a montré aussi que l'élimination était plus élevée le jour que la nuit surtout au lever HAMBURGER (34) dosant les 17 cétostéroïdes tous les jours pendant six ans a remarqué une augmentation en automne.

Influence de la diurèse : le volume des urines n'a pas d'influence notable si ce volume ne varie pas de plus de 33 % (38).

Influence du cycle menstruel : si l'âge a une influence certaine sur le taux des androgènes endogènes chez la femme, il ne semble pas exister de variations de l'équilibre androgénique du moins dans ses phases terminales que traduisent les chiffres de 17 cétostéroïdes urinaires totaux, en fonction du cycle menstruel (JAYLE 42 et 45).

---

40 - HENRY R. et THEVENET M. Annales de biologie clinique, Janv.févr. 1954, p. 65.
43 - JAYLE MF et BEAULIEU EE. Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 1200-1212, 1952.
20 - DINGEMANSE, HUIS IN'T VELD - J. Clin. Endocrinol. 6, 535 1946.
84 - ZAFFARONI A. BURTON R.B. J. Biol. Chem. 193, 749-767 1951.
72 - SAVARD K. J. Biol. Chem 202, 457-477, 1953.
34 -HAMBURGER Ch. Acta Endocr. 17, 1954, 116-27.
42 - JAYLE M.F. Soc. de Biol. 8 juillet 1950.
45 - JAYLE M.F. et BRET J. Ann. d'Endocr. 9, 1948. 390-95.
48 - KENIGSBERG S, Mc GAWACK Th. J.Clin. Endo. 9, 1949, 426.

Cependant en fractionnant les 17 cétostéroïdes urinaires par la méthode de JAYLE, SENDRAIL (75) a montré qu'il y avait une augmentation de la fraction A (androgénique) dans les urines prélevées pendant la période lutéale.

Quant aux androgène exogènes, après administration de testostérone par exemple, il semble acquis que leur métabolisme diffère selon l'époque du cycle menstruel, que leur transformation, leur destinée même, sont bien différentes au cours de la phase lutéale que pendant la phase folliculaire. Ces modifications semblent résulter d'un état de réceptivité différent de la corticosurrénale et de l'ovaire aux différents moments d'administration des androgènes (ENGSTROM et MUNSON (26). Le coefficient de récupération c'est-à-dire la quantité de testostérone transformée en 17 cétostéroides urinaires, est beaucoup plus élevé pendant la phase oestrogénique que pendant la phase lutéale. Cette différence paraît liée à une activité plus importante de la corticosurrénale pendant la deuxième partie du cycle comme en témoigne le chiffre des eosinophiles (DAVIS et HULIT (19).

2°) INTERFERENCES PATHOLOGIQUES

En dehors des affections endocriniennes dont le rapport avec l'élimination des 17 cétostéroïdes est tel que celle-ci contribue souvent à établir le diagnostic clinique (HUIS IN'T VELD (41) de nombreuses interférences pathologiques plus génrales peuvent modifier cette élimination.

Affections du foie : nous avons vu le rôle que joue le foie dans la détoxication de l'organisme quand il s'agit d'hormones stéroides. La plupart des affections du foie entraînent donc une diminution de l'élimination urinaire des 17 cétostéroides surtout les cirrhoses au cours desquelles l'abaissement peut atteindre 33 % (ALBEAUX-FERNET, (2) et (4) ; FRANCKSON (28).

Dans la tuberculose, le taux des 17 cétostéroides est constamment diminué (1). La fatigue chronique (3) : le jeûne (49) produisent aussi un abaissement de cette élimination. Le "stress" chirurgical comme l'ont observé BIRKE (9) et BENNET (7) entraîne une augmentation momentanée des 17 cétostéroides urinaires.

---

75 - SENDRAIL H., GLEIZEZ L.JEAN-JEAN C. Ann. Endocr. 16, 582-84, 1955. PERRINI M. LEONARDI M. FERRARA.

26 - ENGSTROM WW. MUNSON PL. The J. of Clim. Endocrin. II, 1951, p. 427-33.

19 - DAVIS (Mc), HULIT B.C. J. Clin. Endocrin. 9, 1949, 714-24.

41 - HUIS IN'T VELD L.G. Exposés de Biochimie Médicale 18° série 17, 1956.

2 - ALBEAUX FERNET M. BELLOT L. BREAUT P. DERIBEUX J. GELINET M. et ZARAH Ch. Ann. Endocr. Masson et Cie Edit. 1951, p. 150-151.

4 - ALBEAUX-FERNET M. et FRANKCSON JRM - Ann. Endocr. 13, 1952, 35.

28 - FRANCKSON JRM, ROBERT J. BERTON J. et ALBEAUD-FERNET M. Sem. Hop. Paris 29, 1953, 941-46.

1 - ALBEAUX FERNET - Année Endocr. 1957, p. 172.

3 - ALBEAUX FERNET M. BUGART P. et ROMANI J.D., Ann. Endocr. 17, 1956, 220-35.

Cancers : dans le cancer du sein, l'élimination totale ne semble pas être influencée d'une façon remarquable. La plupart des auteurs s'accordent pour remarquer une légère diminution. GUIBERT (32), SIEVERT et PUCK (76), trouvent des taux normaux de 17 cétostéroides urinaires chez vingt femmes de 30 à 60 ans présentant des formes variables d'adénomes fibreux du sein. Après injection de 100 mg. de testostérone ZACCO (83) ne note aucune différence entre les quantités de 17 cétostéroides urinaires éliminés par deux sujets normaux et celles éliminées par huit sujets cancéreux.

Mais si la quantité totale ne semble pas varier, le rapport entre les différentes fractions séparées par chromatographie subit quelques modifications : c'est ainsi que PERRINI (62) fractionnant les 17 cétostéroides par la méthode de ZYGMUNTOWICZ (87) observe que les fractions 4 et 5 (androstérone et étiocholanolone) sont dans un rapport plus petit chez des sujets cancéreux que chez des sujets sains. DOBRINER (*) étudiant l'excrétion des α cétostéroides dans un certain nombre d'affections néoplasiques constate une modification sensible dans la répartition des constituants de ce groupe. TALBOT (*) remarque aussi une augmentation des β 17 cétostéroides chez des malades présentant un carcinome des glandes surrénales. Tout ceci est donc en faveur d'un trouble du métabolisme des stéroïdes chez les individus porteurs de tumeurs.

3°) INTERFERENCES THERAPEUTIQUES

Ces interférences thérapeutiques doivent être bien connues car il faut toujours s'assurer que le sujet n'a pas reçu de traitement pouvant entraîner des variations dans l'élimination des divers 17 cétostéroides. Il faut d'abord connaître les variations entraînées par les diverses stimulines.

Hormones hypophysaires : l'hormone lutéinique ou L H ne donne pas d'augmentation très marquée des 17 cétostéroides mais en change la qualité, ce que décèle la chromatographie.

---

49 - LANDAU R.L., KNOWTON K., ANDERSON D., BRANDT M.B., KENSON A.T., J. Clin. endocr., 1948, 8, 135-150.

9 - BIRKE G., FRANKSSON C., PLANTIN L.O. 109, 1955, 129-149. Acta Chir. Scand.

7 - BENNETT E.V., MOORE F.D. The effect of surgical. Surg. Forum Proc. 37 TH Congr. Ann. Coll. Surgeons, 1951, 551-56.

32 - GUIBERT R., Hormones and development of Mammary cancer. Semana Med. Buenos Aires 1955, 1, 41-7.

76 - Carl SIEVERT and ARNO PUCK. Fractional determination of 17 ketosteroids and corticoids in the urine of cancerous women. univer. Bonn Ger. Klin. Woshschr 1955, 33, 57-9.

83 - ZACCO M. PERRINI M. Fol. endocr. Testosterone in patients with cancer (Pisa) 8, 763-70, 1955.

62 - PERRINI M., ZACCO M. Folio Endocr. (Pisa) 8, 1955, 231-37.

(*) DOBRINER in BOULANGER P.OSTEUX R. - Pathologie chimique (Polonovski) 1952, Biochimie du Cancer, p.665 (11)

(*) TALBOT in BOULANGER P.OSTEUX R. - Pathologie chimique (Polonovski) 1952, Biochimie du Cancer p. 665 (11)

87 -ZYGMUNTOVICZ J. Clin.endocrinol. II 578-596 1951

LH déclenche de plus la production de testostérone qui est catabolisée en androstérone et étiocholanolone ALBEAUX FERNET (1).

ACTH : La stimulation hypophysaire du cortex surrénal par l'ACTH produit une décharge de stéroides oxygénés en C II, ceux-ci à leur tour entraînent une augmentation de leurs métabolites et par suite une augmentation des 17 cétostéroides urinaires. POND (64) a remarqué que l'ACTH produit un effet marqué sur la fraction β et les II oxy 17 cétostéroides surtout chez les malades qui ont une fonction cortico-surrénalienne diminuée. Pour ceux qui ont une fonction cortico-surrénalienne normale l'action est moins nette.

Cortisone : POND (64) remarque comme l'avait déjà fait COPEMAN et ses collaborateurs (16) que l'administration de cortisone diminue l'élimination des 17 cétostéroides totaux mais qu'il y a une augmentation relative des II oxy 17 cétostéroides. D'autre part les métabolites des corticoides ne se retrouvent sous forme de 17 CSNT que dans une faible proportion. REVOL (67).

Hormones testiculaires : nous ne parlerons pas dans ce chapitre des perturbations que peut entraîner l'administration de testostérone sur l'élimination des 17 cetostéroides urinaires puisqu'il s'agit de l'objet de notre travail. Nous rappellerons cependant que la première observation sur ce problème est dûe à CALLOW (14) et que cette question a été reprise d'une façon très précise par HAMBURGER (33, 35).

Précisons aussi que le méthylandrosténédiol ne détermine en principe pas d'augmentation du taux des 17 cétostéroides urinaires ainsi que le méthyltestostérone dont le groupe méthyl empêche toute formation cétonique en C 17.

Hormones oestrogéniques : ces hormones ne semblent pas avoir d'influence sensible excepté cependant chez des sujets atteints de carcinomes prostatiques traités par le stilboestrol.

---

1 - ALBEAUX FERNET - Année endocrinologique, IX, 172, 1957.

64 - POND M.H. Acta Endocrinol. 19, 1955, 1-7.

16 - COPEMAN W and Coll. Brit. Med. J. I, 1952, 397.

67 - REVOL A. Revue Lyonnaise de Medecine VIII, N° 14, 949-968, 1959.

14 - CALLOW R. J. Endocr. 1939, I, 69.

33 - HAMBURGER Ch. Acta. Endocrinol. 22, 379-89, 1956.

35 - HAMBURGER Ch. BIRKET SMITH E, KAAES, Acta Endocrinol. 9, 1952, 79-98.

Hormones thyroidiennes : chez des sujets myxoedémateux la thyroxine provoque une augmentation de l'élimination des 17 cétostéroides urinaires à condition cependant que les doses soient suffisantes et après un certain temps de latence (BEIERWALTER et BISHOP (6).

Acide Ascorbique - Pour KELLER (46) une dose de un gramme d'acide ascorbique administrée par voie intraveineuse produit une augmentation considérable dans l'élimination des 17 cétostéroides urinaires (de 8 à 25 mg/24 heures) sans doute par mécanisme corticosurrénalien.

Influence de la radiothérapie

L'influence de la radiothérapie sur l'excrétion des 17 cétostéroides urinaires est fort mal connue. Les perturbations constatées dans l'excrétion des 17 cétostéroides peuvent être dûes soit à la localisation de l'affection elle-même (cancer des glandes surrénales, du testicule, etc..) soit à l'action des rayons X sur l'affection provoquant la perturbation, soit à l'action propre des rayons X sur le métabolisme des stéroides chez l'homme.

Nous ignorons l'influence des rayons X sur les 17 cétostéroides chez l'homme normal.

WILHELM (82) en soumettant des souris à une irradiation totale d'intensité croissante a montré que l'excrétion des 17 cétostéroides urinaires augmente avec l'intensité du rayonnement jusqu'à 1000 r pour diminuer au-delà.

MAURER (55) observe une diminution des 17 cétostéroides urinaires chez le rat soumis aux rayons X.

Sur l'homme, DOLKART (24) n'a pas observé de changement dans l'excrétion des 17 cétostéroides chez quatre malades cancéreux soumis à un traitement aux rayons X sur d'autres régions que les glandes surrénales.

Chez l'homme sain, comme nous l'avons dit plus haut, aucune observation ne semble avoir été faite.

---

6 - BEIERWALTER WH, BISHOP R.C.Journ. clin. endocr. 14, 1954, 928-38.

46 - KELLER N, BOHN H - Acta endocr. 7, 1952, 221-23.

82 - WILHELM G. Strhlentherapie 97, 1955, 75-77.

55 - MAURER H J., MENSE G. - Strahlentherapie 96, 1955, 86-99.

24 - DOLKART RE, TOROK E, STEPHEN L and coll. Quart. Bull. Northwestern Uni. Med. School. 28, 241-5, 1954.

CHAPITRE TROISIEME

LE CYCLOPENTYLPROPIONATE DE TESTOSTERONE (*)

Après les premiers travaux de RUZICKA (69) sur les esters de la testostérone, de nombreux travaux furent entrepris pour trouver des esters de testostérone de plus haute et plus longue activité que le propionate de testostérone (MIESHER et ses collaborateurs en 1937 et 1938 (58, 57) RABALD et DIETRICH en 1939 (65). Mais aucun de ces esters étudiés ne semblaient avoir des effets androgéniques supérieurs en puissance et en durée, à ceux du propionate de testostérone.

En 1952, OTT (61) publie le résultat de ses recherches sur différents esters de la testostérone dont il avait fait la synthèse. Ayant essayé seize esters vis à vis de l'augmentation de la prostate et des vésicules séminales du rat castré, il avait remarqué que le 17 β cyclopentylpropionate de testostérone (*) était d'une activité supérieure à celle du propionate de testostérone et qu'il était surtout doué d'un pouvoir important qui se traduisait par le maintien à une moyenne élevée des poids des vésicules séminales et de la prostate pendant au moins un mois après une seule injection intra-musculaire de cinq milligrammes.

De leur côté, en liaison avec OTT, SAKANATO, GORDAN et EISENBERG en 1951 (70) avaient observé que le CPT avait des effets anaboliques et androgéniques plus importants que le méthyl-androsténédiol, la testostérone en suspension aqueuse avec et sans phosphate d'alumine, tous ces corps étant essayés sur le rat castré.

LLOYD et FREDERICHS (51) toujours en liaison avec OTT entreprennent en 1951 l'expérimentation clinique et montrent que l'excrétion des 17 cétostéroïdes neutres urinaires est moins importante après une injection de CPT qu'après une injection de propionate de testostérone mais qu'elle dure beaucoup plus longtemps.

---

69 - RUZICKA L. WETTSTEIN A. Helvet. Chim. Acta, 19, 1141-1146, 1936.

58 - MIESCHER K, KAGI H, SCHOLZ C, WETTSTEIN A, and TSCHOPP. Biochem. Ztschr. 294, 39-60, 1937.

57 - MIESCHER K, FISCHER W H, TSCHOPP E. Biochem. Ztschr. 300, 14-27, 1938.

65 - RABALD E, DIETRICH H - Ztschr. Physiol. Chem. 259, 251-252, 1939.

61 - OTT A., KUIZENGA M., LYSTER S., JOHNSON B., The J. of Clin. Endocrinol. Janvier 1952, p. 15.

70 - W. SAKANATO, GS GORDAN and E. EISENBERG. Proceeding of the Society for experimental Biology & Med. Vo.76.

51 - LLOYD C, FREDERICH MD. J. of Clin. Endocr. July 1951, p. 727.

(*) Nous décrirons souvent par la suite ce corps sous l'abréviation de CPT.

Par la suite CRISPEL (17) et ses collaborateurs (32) reprennent la question au point de vue des propriétés anaboliques de la testostérone. COMMONS (15) et MARCHESONI (54) orientent les recherches sur l'excrétion des 17 cétostéroïdes urinaires.

DODECK et ses collaborateurs (23) étudient les effets du CPT sur la lactation. MARAILEI observe l'influence de ce corps sur l'activité de l'adénosine triphosphate sur le coeur et aussi sur le poids des rats mâles castrés (53).

HAMBURGER (33) cherche à définir par rapport au propionate de Testostérone la durée d'augmentation de l'excrétion des 17 CSNT à la suite d'une seule injection massive de CPT.

Tous ces auteurs confirment les qualités androgéniques et la longue durée d'action du corps que nous avons utilisé et dont nous allons donner maintenant les caractéristiques.

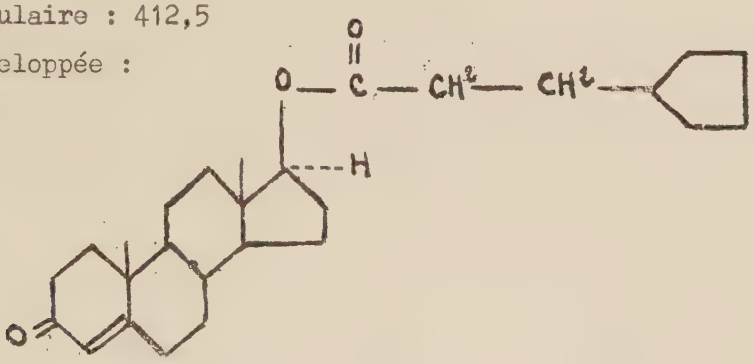
LE

Le C.P.T. que nous avons utilisé correspondait aux propriétés suivantes (*)

Formule brute : C 27 H 40 03

Poids moléculaire : 412,5

Formule développée :



Propriétés physiques :

poudre microcristalline
pf : 98 à 101°
très soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther et les huiles végétales
insoluble dans l'eau.

---

17 - CRISPEL et coll. Metabolism 3, 78-87 Janvier 1954

15 - COMMONS R.R. West J; Surg. 61, 701-702, 1953

54 - MARCHESONI M; Minerva Gynecol. 6 - 118 1954

23 - DODECK et coll. J.A. Ma. Janv. 1954, p. 309

53 - MIRAILEI et coll. Sperimentale 1954, p. 26

33 - HAMBURGER C. Acta Endocrinol. 22 379-389 1956

(*) Nous remercions les Laboratoires Rolland qui nous ont procuré ces indications et fourni le corps que nous avons utilisé, sous le nom de "Testostérone Retard Rolland".

Identification :

La semicarbazone préparée de la façon suivante présente un point de fusion compris entre 216 et 221°.

Introduire dans une fiole d'Erlenmeyer 0,5 gr. de CPT et dissoudre dans 15 ml de Méthanol. Ajouter 0,225 gr. d'acétate de semicarbazide et chauffer à reflux pendant 2 heures. Refroidir et verser dans 400 ml d'eau glacé. Laisser reposer 1 heure, recueillir le précipité et sécher à 100° pendant 4 heures.

Pouvoir rotatoire :

en solution alcoolique à 1 % $\alpha \Big|_{D}^{20°} = + 82\text{-}86°$

Spectrophotométrie

La solution à I mg pour 100 ml d'éthanol préparée comme il est indiqué dans le dosage présente un maximum d'absorption à 2410 Ä.

$$E \Big|_{1\ cm}^{1\ \%} = 420 \text{ environ } (400 \text{ à } 440)$$

Essais :

Dessécher 0,50 gr. environ de CPT exactement pesé et séché sous vide phosphorique pendant 4 heures. La perte de poids doit être inférieure à 0,5 %.

Incinérer 0,5 gr. de CPT exactement pesé, laisser refroidir le résidu et ajouter 1 cc d'acide sulfurique. Chauffer en prenant les précautions habituelles jusqu'à disparition du carbone. Le poids du résidu obtenu doit être inférieur à 0,1 %.

pH : le pH de la suspension aqueuse doit être compris entre 6 et 7.

Dosage Spectrophotométrique :

Opérer sur une solution alcoolique de CPT à I mg pour 100 ml éthanol préparée de la façon suivante :

Introduire dans une fiole jaugée de 250 ml, 50 mg de CPT exactement pesé. Dissoudre dans l'éthanol et compléter au trait de jauge. Prélever 5 ml de cette solution et les introduire dans une fiole de 100 ml. Compléter au trait de jauge avec de l'alcool; mélanger.

Déterminer l'absorption dans une cuve de quartz de 1 cm d'épaisseur sur la longueur d'onde 2410 Ä en utilisant l'alcool comme blanc.

Concentration en mg/ml = $\frac{\text{Absorption}}{420}$ doit être compris entre 95 et 105 %.

Deuxième Partie

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les auteurs ont étudié le CPT en administrant le médicament à forte dose en une seule injection.

Il nous a paru à la fois plus conforme à la thérapeutique et également au processus physiologique d'étaler l'administration de cette hormone de façon à en graduer les effets.

Les cancers féminins nous ont semblé les plus appropriés étant donné que l'urine de femme ne contient pas la fraction stéroidique testiculaire qui représente le tiers de l'élimination journalière des 17 cétostéroïdes neutres totaux.

Pour ce travail nous avons adopté les modalités suivantes :

Le CPT était administré par voie intramusculaire à raison de 100 mg à chaque injection (sauf pour la malade N° 4 qui reçut exceptionnellement des injections de 50 mg.). En général, le rythme des injections était de trois par semaine. Les injections étaient faites le matin.

Les urines étaient recueillies tous les jours de 8 heures du matin au lendemain même heure sur deux centigrammes de cyanure de mercure, et transportées immédiatement au laboratoire.

Le rapport entre les quantités de métabolites de la testostérone éliminés par les urines et les quantités de testostérone injectée a été traduit en pourcentage. Nous l'appellerons pour plus de commodité mais avec moins de précision "taux de récupération".

Le "taux de récupération" cité dans nos résultats est le rapport entre la quantité totale d'hormone injectée sous forme de CPT et la somme des augmentations des 17 cétostéroïdes retrouvées par nos dosages par rapport aux 17 cétostéroïdes dosés avant la première injection de CPT. La quantité d'hormone injectée a été calculée en multipliant le chiffre en mg de la quantité totale de CPT utilisé par le coefficient 0,685 représentant le rapport des poids moléculaires respectifs du CPT (412,50) et de la testostérone (288,50).

Sur les urines recueillies ont été pratiqués les dosages et les séparations des 17 cétostéroïdes par les méthodes suivantes :

CHAPITRE PREMIER

DOSAGE DES 17 CETOSTEROIDES NEUTRES URINAIRES

Nous avons adopté pour nos dosages la méthode décrite par HENRY et THEVENET (38) avec quelques modifications.

Principe : extraction éthérée après hydrolyse à l'autoclave
évaluation à l'électrophotomètre de MEUNIER de la réaction de ZIMMERMANN.

Réactifs :-acide chlorhydrique pur
-éther exempt de péroxydes (placer au fond du récipient quelques fragments propres de sodium).
-soude 2N
-solution de potasse alcoolique extemporanée :

potasse pure en pastilles	3 grs	
eau distillée	2,5	ml
alcool à 95° q s p.	10	ml

(Laisser déposer ou centrifuger avant utilisation)

-solution de métadinitrobenzène extemporanée à 2% dans l'alcool à 95°.
-solution étalon de déhydroépiandrostérone (UCLAF).
On dissout 0,400 mg par ml dans l'alcool à 95°.
-alcool à 95°
-alcool à 60°
-Chloroforme anesthésique.

Urines de 24 heures recueillies sur 2 cg de cyanure de mercure : noter la diurèse.

Technique : Nous avons adapté l'extraction de la façon suivante :

Dans un erlenmeyer verser 1000 ml d'urine puis 10 ml d'acide chlorhydrique pur. Agiter mécaniquement. Boucher avec un tampon de gaze, porter 10 minutes à l'autoclave à 110°.

(Dans la technique originale, l'hydrolyse se fait sous réfrigérant à reflux pendant 10 minutes à l'ébullition en ajoutant 10 % d'acide chlorhydrique (D = 1,17) au moment où l'urine entre en ébullition).

Refroidir immédiatement dans la glace.

Transvaser dans un flacon bouchant hermétiquement.

Faire 3 extractions successives en agitant mécaniquement 8 minutes avec chaque fois 30 ml d'éther.

---

(38) HENRY R., THEVENET M. Bull. Soc. Chim. Biol. 33, 1617-1634, 1951.

Les extraits éthérés réunis sont lavés par agitation de 8 minutes :
2 fois avec 20 ml de soude 2 N.
1 fois avec 40 ml d'eau distillée,
puis séchés par addition de 20 grs de sulfate de soude anhydre puis filtrés.

L'extrait éthéré est ensuite évaporé à douce température, le résidu est repris par 5 ml d'alcool à 95°.

Réaction colorée

Dans 10 tubes à essai	1	2	3	4	5	6	A	B	C	D
on ajoute en ml :										
Extrait alcoolique précédemment obtenu	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	0,5
Sol. étalon de déhydroépiandrostérone	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	-	-	-	-
Alcool à 95°	0,45	0,4	0,3	0,2	0,1	-	-	0,5	0,8	0,3
Sol. de métadinitrobenzène extemporanée	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-	-
Sol. alcoolique d'hydroxyde de Potas.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Tube A : tube réaction
Tube B : témoin réactif
Tube C : témoin hydroxyde de potassium
Tube D : témoin extrait urinaire.

On porte au bain-marie à 37°pendant 40 minutes, puis dans l'eau glacée 5 minutes.

On ajoute dans chaque tube en ml

alcool à 60°	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
chloroforme anesthésique	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Agiter, laisser les couches se séparer et prélever la couche chloroformique à l'aide d'une pipette fine, transvaser cette solution dans la cuve de l'électro-photomètre. Evaluer la coloration avec les écrans verts (520 mμ), diaphragmes 10 10, cuve rufisque 1 cm. d'épaisseur. Faire le zéro de l'appareil sans cuve.

Calculs :

Soient A B C D le nombre de divisions du tambour correspondant respectivement aux tubes A B C D. Calculer le nombre de divisions du tambour correspondant à la formule

$$A - \left(B + (D - C)\right)$$

Se reporter à la courbe d'étalonnage construite, en portant pour chaque tube numéroté de 1 à 6, en abscisses les divisions du tambour (déduire la valeur de B), en ordonnées, le taux de stéroides en mg par litre sachant que la correspondance des tubes est la suivante :

tube 1 : 2 mg par litre
2 : 4 " "
3 : 8 " "
4 : 12 " "
5 : 16 " "
6 : 20 " "

soit N le nombre de mg de 17 cétestéroides par litre, calculer l'élimination en mg par 24 heures.

Résultats : Cette méthode donne pour des sujets normaux, femmes, des chiffres de 8 à 9 mg/24 heures.

SEPARATION DES 17 CETOSTEROIDES NEUTRES URINAIRES EN TROIS FRACTIONS PHYSIOLOGIQUEMENT DISTINCTES

Pour cette séparation des 17 cétostéroides neutres urinaires, nous avons adopté la méthode de JAYLE (43) avec quelques modifications.

Principe : Les urines sont extraites par le butanol à pH 10. Après cette opération, il reste dans l'urine une fraction des 17 cétostéroides qui n'est pas butylosoluble dans ces conditions que nous appellerons fraction X, et qui n'augmente que très faiblement après ingestion des différents androgènes.

La fraction butylosoluble à pH 10 est reprise et soumise au traitement suivant : une partie est hydrolisée à pH 5,8 et libère des 17 cétostéroides en quantité voisine de celle que l'on trouve avant ingestion de testostérone, que nous appellerons fraction L, et qui contient les sulfates de déhydroépiandrostérone et de l'iso androstanolone. L'autre fraction est hydrolysée par l'acide chlorhydrique à 10 % et libère tous les stéroides restants, nous appellerons cette fraction A+L.

Après soustraction de la fraction L de cette fraction A+L, on obtient la fraction A qui évalue la majeure partie des métabolites de la testostérone sous forme de 17 cétostéroides.

Selon JAYLE, nous disposons ainsi de 3 fractions :

Fraction A : butylosoluble à pH 10, non hydrolysable à pH 5,8 hydrolysée par l'acide chlorhydrique, qui contient androstérone et étiocholanolone.

Fraction L : butylosoluble à pH 11, hydrolysable à pH 5,8 qui contient les sulfates de déhydroépiandrostérone et l'iso-androstanolone.

Fraction X : non butylosoluble à pH 10, qui contient probablement les 11 oxy 17 cétostéroides.

Matériel : appareil à extraction par agitation
appareil à distillation sous vide.

Réactifs :
- Butanol,
- Carbonate de soude RP
- Alcool à 95°
- Acide chlorhydrique RP à 10 % dans eau distillée
- Tampon acéto-acétique à pH 5,8 : préparé avec 18 parties de solution d'acétate de sodium RP 0,1 N et 1 partie de solution d'acide acétique RP 0,1 N, proportions qui se sont révélées très exactes conformément au tableau expérimental ci-dessous :

Acide acétique N/10	acétate de Na N/10	pH
1 ml	15 ml	5,6
1 ml	18 ml	5,8
1 ml	20 ml	5,86

(43) JAYLE M.F. BEAULIEU E.E. Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 1200-1212, 1952.

Technique : On opère sur les urines de 24 heures.

Le dosage est pratiqué sur une partie aliquote, aussitôt que possible, pour éviter l'hydrolyse bactérienne. Une quantité d'urine correspondant à 2 ou 3 heures d'émission est additionnée de 4 grs de Carbonate de sodium pour 100 ml d'urine afin d'obtenir un pH voisin de 4.

On extrait les urines par un volume égal de butanol pendant 1/2 heure par agitation mécanique. Une deuxième extraction est pratiquée ensuite avec un 1/2 volume de butanol pendant 1/2 heure.

Les extraits butyliques réunis sont lavés avec leur 1/2 volume d'eau distillée puis évaporés sous pression réduite et le résidu sec repris par 5 ml d'alcool à 95°.

Cet extrait alcoolique est divisé en deux parties égales que l'on évapore séparément dans deux ballons de 200 ml.

A l'un on ajoute 50 ml d'HCL 10 % (fraction AL) et on porte 10 minutes à l'ébullition à reflux.

A l'autre, on ajoute 50 ml du tampon acéto-acétique pH 5,8 et on porte 4 heures à l'ébullition à reflux (fraction L). Les urines restantes après extraction butylique sont acidifiées par addition de 15 % d'acide chlorhydrique et portées 10 minutes à 100° à l'autoclave (fraction X). On extrait par l'éther les 3 fractions AL, L, X et on dose les 17 cétostéroides par la méthode précédemment décrite.

Pour le calcul des chiffres représentant les fractions A et L tenir compte du fait que l'extraction de chacune d'elles s'est faite à partir de la moitié de la quantité d'urine prise comme échantillon.

Fractionnnement des 17 cétostéroides urinaires chez des sujets normaux, d'après JAYLE.

	17 cetos totaux	Fraction A : androstérone étiocholanolone	Fraction L : Déhydroépiandrostérone I-androstanolone	Fraction X : probablement 11 oxy cétostéroides.
	en mg/24h.	en mg/24 h.	en mg/24 h.	en mg/24 h.
Hommes 20 à 40 ans	18	6,4 35 %	5,6 31,7 %	6 33,3 %
Hommes âgés	10,3	3,2 31 %	3,5 34 %	3,6 35 %
Femmes de 20 à 30 ans	12	3,4 28 %	4,2 35 %	4,5 37,5 %
Femmes enceintes	11	4,7 43 %	2,6 23,5 %	3,7 35,5 %

CHROMATOGRAPHIE DE 17 CETOSTEROIDES NEUTRES

Le chapitre précédent nous a permis de séparer les 17 cétostéroides neutres en 3 fractions. La méthode employée par sa rapidité nous a permis d'effectuer cette séparation sur tous les échantillons d'urine dont nous avons pu disposer.

Lorsque nous avons pensé qu'une séparation plus précise devait être effectuée nous avons employé la séparation chromatographique suivant la technique d'HENRY et THEVENET (40) avec quelques modifications que nous préciserons au passage.

Le principe en est le suivant :

Hydrolyse enzymatique à l'aide du suc d'Helix Pomatia
Extraction par le benzène
Adsorption sur colonne d'alumine
Elution par mélange benzène-méthanol à différentes concentrations.
Dosage colorimétrique.

Matériel :

Extracteur rotatif pouvant être redressé pour faciliter les manipulations (Jouan).
Appareil à distillation sous vide
Etuve à 37°.
Dessicateur
Collecteur de fraction Technicon
Electrophotomètre de Meunier avec écran vert
pH mètre
Evaporateur à benzène par rayonnement infra-rouge.

Réactifs

Suc d'Helix Pomatia . Industrie Biologique française titrant 100.000 unités glycoronidase.
50.000 unités sulfatase
Acide acétique cristallisable
Alumine Merck
Benzène R P
Méthanol
Bouteille d'azote anhydre avec détendeur permettant un réglage facile entre 150 et 200 grs.
Alcool à 96°C.
Métadinitrobenzène pur R P en solution à 1,50 % dans l'alcool à 96°C.
Hydroxyde de potassium en solution :

hydroxyde de potassium	7,50 gr.
eau distillée	10 ml.
alcool à 96 c qsp	100 ml.

(40) HENRY R. THEVENET M. Ann. Biol. Clin. Janv. févr. 65, 1954.

Technique :

Collecte des urines : les urines de 24 heures sont recueillies sur 2 cg de cyanure de mercure. Un dosage des 17 cétostéroides neutres totaux est pratiqué (cette teneur en 17 cétostéroides sera nécessaire à l'essai suivant) à l'aide de la technique précédemment décrite (38).

Hydrolyse : l'hydrolyse sera ici enzymatique à l'aide du suc d'Hélix Pomatia (39) pour éviter toute altération profonde.

On prend un volume d'urine correspondant à 1.500 γ de 17 cétostéroides neutres totaux. Le pH est amené à 5,1 par addition d'acide acétique cristallisable. On ajoute 4 ml de suc d'Hélix Pomatia, pour 100 ml d'urine. Le tout est placé dans un thermostat à 37-38° pendant 24 h. soit V le volume hydrolysé.

Extraction : on agite mécaniquement 3 fois pendant 8 minutes avec V/3 de benzène. On lave 2 fois avec V/4 de soude 2N les extraits benzéniques réunis puis 2fois avec V/4 d'eau distillée. On filtre la solution benzénique.

On distille sous vide à 50° jusqu'à obtention d'un résidu très sec (éviter toutes traces d'alcool). Ce résidu est redissout dans 50 ml de benzène anhydre.

Chromatographie : nous utilisons un collecteur de fractions Technicon, dont le changement de tubes se fait par minuterie tandis que HENRY et THEVENET utilisent un collecteur de fractions réglé pour recueillir 4,39 g de benzène soit 5 ml par tube. Nous sommes donc obligés à un contrôle plus rigoureux de l'écoulement que dans la méthode originale. La pression d'azote doit être constante et suffisante pour provoquer un écoulement de 48 gouttes (5 ml en 4 minutes) à la minute (Pression 160 à 180 grs).

La préparation de la colonne se fait comme l'indiquent les auteurs : on dispose dans le tube au niveau des pointes inférieures une petite boule de coton hydrophile, le robinet fermé on remplit la colonne de benzène jusqu'à la zone inférieure de la partie soufflée.

Peser rapidement 1,80 grs d'alumine (cette quantité d'alumine donne une hauteur de 10 cms dans la colonne). Verser immédiatement la totalité de l'alumine dans le benzène et laisser se sédimenter. Quand la hauteur de la colonne ne varie plus, ouvrir le robinet et laisser s'écouler le benzène lentement. Lorsqu'il ne reste plus que 2 ou 3 millimètres de benzène au dessus de l'alumine, fermer le robinet et poser délicatement à la partie supérieure de l'alumine un petit tampon de coton hydrophile.

Verser la solution benzénique de stéroides, laisser écouler lentement (fixation des stéroides). Tube N° 1. Fermer le robinet avant le passage complet du benzène, la colonne ne doit jamais sécher. Ajuster le réservoir sur la colonne et y introduire 80 ml de benzène contenant 0,05 % de méthanol, mélange préparé extemporanément. Le minutier a été réglé sur 4 minutes. La pression d'azote a été mise de façon à ce que l'écoulement soit de 48 gouttes par minute (Pression entre 160 et 180 grs). (HENRY et THEVENET précisent 50 gouttes par minute, mais le nombre de gouttes est

---

(39) HENRY R. THEVENET M. Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 886, 1952.

fonction du tube d'écoulement de l'appareil). Au 18ème tube, tout le liquide doit être écoulé. Arrêter la pression, mettre dans le réservoir 110 ml de benzène contenant 0,10 % de méthanol. Recueillir 22 tubes (jusqu'au 39ème inclus). Ensuite recharger le réservoir avec 80 ml de benzène contenant 0,25 % de méthanol.

Recueillir 16 tubes (jusqu'au 55ème inclus).

Recharger avec 10 ml de méthanol pur, recueillir 2 tubes (56 et 57).

Nous avons donc :

1	benzène pur
2 à 17 inclus	benzène avec méthanol 0,05 %
18 à 39 "	" " " 0,10 %
40 à 55 "	" " " 0,25 %
56 et 57	méthanol pur.

Les tubes sont placés dans un évaporateur à infra-rouges.

Après évaporation totale faire dans les tubes la réaction colorée de Zimmerman, selon la technique suivante :

Dans chaque tube + 1 tube vide témoin ajouter :

0,3 ml de solution de métadinitrobenzène

0,3 ml de solution de potasse alcoolique,

Bien agiter, mouiller les parois du tube jusqu'à une hauteur de 1 ml. Laisser les tubes à la température du laboratoire à l'obscurité pendant 90 minutes. Ajouter dans chaque tube 4 ml d'alcool à 60°C. Immerger tous les tubes dans de l'eau glacée pour stabiliser la réaction. Déterminer la densité optique de chaque solution au moyen de l'électrophotomètre de MEUNIER avec écran vert et les deux diaphragmes à 10.

Calculs : noter les densités optiques correspondant à chaque tube, déduire de cette valeur la densité optique correspondant au tube témoin (mélange métadinitrobenzène, potasse, alcool à 60°). Faire la somme des densités optiques correspondant à chaque vague (si entre deux vagues la densité optique ne prend pas une valeur identique à celle donnée par le tube témoin réactif, diviser cette valeur en deux et porter chaque moitié au profit de la vague précédente et de la vague suivante.) Faire la somme de toutes les densités optiques correspondant à chaque tube. Sachant par le dosage effectué avant d'entreprendre la chromatographie, la quantité de 17 cétostéroides neutres totaux, il est maintenant facile par une simple règle de trois de déterminer le pourcentage de 17 CSNT et la quantité revenant à chaque vague.

Représentation graphique :

Nous avons séparé huit fractions (tableau page 35).

Quelques unes de ces fractions représentent parfois plusieurs stéroides de polarité très semblable et que la méthode que nous avons employée ne nous a pas permis de séparer. Récemment, cependant, KELLIE par une méthode plus longue est arrivé à une précision plus grande (47). Les fractions obtenues ont été réunies suivant leur nature et pour plus de clarté en cinq groupes dont la composition est donnée dans le tableau page

---

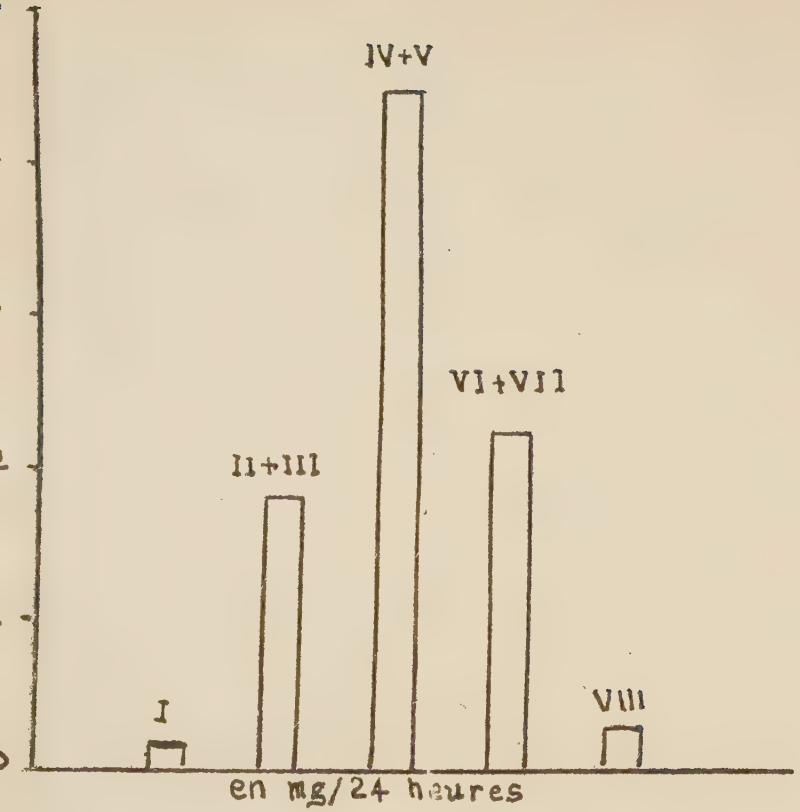
(47) KELLIE A.E. WADE A.P. Biochem. J. 66, 196, 1957.

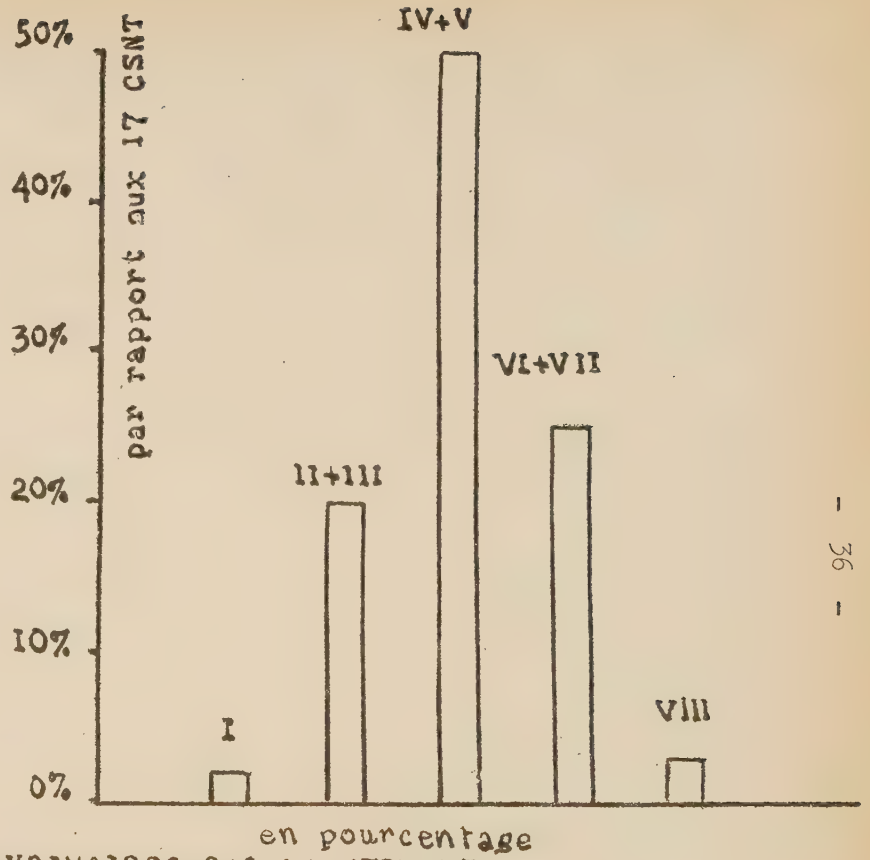
Graphiquement chaque groupe est représenté par une bande dont la hauteur est proportionnelle à son importance quantitative. Cette hauteur représente soit le chiffre pondéral en mg des stéroides de chaque groupe, soit le pourcentage de chaque groupe par rapport aux 17 CSNT. Cette représentation est illustrée dans le tableau ci-dessous qui représente les valeurs en poids et en pourcentage des différents groupes obtenus dans les urines de femmes normales d'après HENRY (37).

Résultats : chez la femme normale - 17 CSNT = 9 mg/24 h. (37).

		pourcentages moyens normaux	17 cétostéroides en mg.par 24 h.
I	Fraction 1 : artefact Tubes 1 à 6	2 %	0,18
II	Fraction II : Tubes 6 à 10 Isoandrostanolone Fraction III Tubes 10 à 18 Déhydro épiandrostérone	20 %	1,8
III	Fraction IV Tubes 19 à 30 androstérone Fraction V Tubes 28 à 39 étiocholanolone	50 %	4,50
IV	Fraction VI Tubes 40 à 45 II-Hydroxyandrostérone II-cétoétiocholanolone Fraction VII Tubes 45 à 54 II-hydroxyétiocholanolone)	25 %	2,25
V	Fraction VIII Tubes 56 à 57 Produits non identifiés	3 %	0,27

(37) HENRY R. Communication personnelle.





FRACTIONNEMENT DES 17 CETOSTEROIDES NEUTRES URINAIRES PAR LA METHODE DE HENRY ET THEVENET

Chiffres normaux chez la femme

17 CSNT : 3 mg /24 heures

I : artefacts
II+III : Isoandrostanolone, dehydroepiandrostéro
IV+V : androstérone , etiocholanolone
VI+VII : II hydroxyandrosterone
II cetoétiocholanolone
II hydroxyetiocholanolone
VIII : produits non identifiés

CHAPITRE DEUXIEME

R E S U L T A T S

Nous avons classé les observations des malades traitées dont nous avons analysé les urines, suivant le nombre croissant de facteurs pouvant modifier le rapport testostérone-17 cétostéroides neutres urinaires, rapport que nous avons utilisé comme base de notre travail.

Nous avons vu dans le chapitre consacré aux 17 cétostéroides que leur métabolisme semble peu influencé par les divers états cancéreux hormis ceux dont la localisation hypophysaire, surrénalienne, testiculaire, provoque des troubles importants et partiellement connus dans le métabolisme des stéroides urinaires et que nous avons évités. Cependant les rares travaux consacrés à ce sujet ne nous permettent pas d'éliminer définitivement son influence.

De plus le cancer peut avoir une influence indirecte en agissant sur l'état général des malades, sur les métabolismes en général et le métabolisme des stéroides en particulier. Nous verrons par la suite que nos observations ont souvent été faites sur des malades dont l'état général était très précaire, car souvent la thérapeutique androgénique a été adoptée alors que les autres thérapeutiques avaient déjà été utilisées.

Certains états pathologiques se sont compliqués d'aggravations cliniques (épanchements pleureux ou d'ascite, malades 1,3, 5) dont l'influence sur la diurèse ne doit pas être négligée.

Une deuxième interférence, commune à presque toutes nos observations, est d'ordre thérapeutique. Toutes les malades (sauf la malade N° 1) ont été soumises à la radiothérapie soit très peu de temps avant (N° 3) soit pendant notre travail (2, 4, 5, 6). Dans ce cas aussi, nous avons vu dans le chapitre consacré aux 17 cétostéroides que l'action des rayons X sur le métabolisme des 17 cétostéroides est mal connu. Cependant, il faut envisager que les rayons X dirigés sur un point même précis de l'abdomen (2, 4, 5, 6) ne laissent pas indifférents les organes voisins, foie, surrénales, ovaires, organes très importants dans la destinée de la testostérone dans l'organisme.

Il en est certainement de même pour la cobalthérapie et les corps radioactifs parmi lesquels l'or radio-actif utilisé dans le traitement de la malade N° 5.

La thérapeutique médicamenteuse employée dans le cas N° 1, N° 4, N°3 a une influence certaine et mieux connue sur l'élimination urinaire des 17 cétostéroides.

Nous avons vu (page 18) que l'ACTH (utilisée dans le cas 3) entraine une décharge de stéroides oxygénées en II qui sont éliminés sous forme de 17 cétostéroides.

Les médicaments à activité corticosurrénalienne utilisés chez les malades N° 1 et N° 4, entraînent une mise au repos du cortex surrénalien s'objectivant par la diminution des 17 cétostéroides urinaires.

La vitamine C par contre (malade N° 5) sans doute par mécanisme corticosurrénalien peut provoquer une augmentation considérable dans l'élimination de ces stéroides.

C'est pour tenir compte de tous ces facteurs pouvant modifier le métabolisme de la testostérone et des 17 cetostéroides que nous avons classé nos observations ainsi :

Malade N° 1 : apparemment le plus simple car il s'agit d'une malade dont le traitement radiothérapique (à localisation susclaviculaire) est interrompu depuis plus d'un an, mais dont le traitement androgénique a été précédé et s'est même poursuivi au cours d'un traitement corticosurrénalien.

La malade N° 2 et les suivantes ont toutes été traitées par radiothérapie soit pendant notre travail : cas N° 2, soit immédiatement avant cas N° 3.

Chez la malade N° 3, sont venus se surajouter un traitement à l'ACTH et un état général très précaire.

Avec la malade N° 4, nous avons une sorte de transition car il s'agit d'une tumeur du sein, la radiothérapie est à localisation partiellement abdominale, et la malade subit une hystérectomie.

Enfin les deux dernières observations seront celles de malades dont les tumeurs à localisation ovarienne et utérine, ont réclamé une radiothérapie abdominale avec, en plus chez la malade N° 6, la perturbation possible causée par l'activité ovarienne probable puisqu'il s'agit d'une malade jeune, non ménopausée.

Avant de citer les résultats que nous avons obtenus nous rappellerons les chiffres des auteurs dont nous nous sommes inspirés :

Pour HUIS IN'T VELD (41) l'élimination urinaire normale des 17 CSNT est en moyenne de l'ordre de 10 mg par 24 heures chez la femme de 15 à 50 ans et de 5 mg par 24 heures chez la femme de plus de 50 ans.

HAMBURGER (33) en injectant 1000 mg de CPT à des hommes jeunes et normaux, constate une augmentation de l'élimination des 17 CSNT pendant 8 à 10 jours et trouve un taux de récupération de 31 % et 27 % graphiques page 39.

(l'examen du graphique N° 1 page 39 révèle des oscillations difficiles à interprêter et demanderait des explications que nous ne voyons pas).

---

(41) HUIS IN'T VELD L.G. Exposés de Biochimie Médicale 18° série 17, 1956.

(33) HAMBURGER C. Acta Endocrinol. 22, 379-389 - 1956.

(43) JAYLE M.F. BEAULIEU E.E Bull. Soc. Chim.Biol. 34, 1200-1212, 1952.

JAYLE (43) fractionne les 17 CSNT par la méthode dont il est l'auteur et que nous avons utilisée et montre que ceux-ci se répartissent également dans les trois fractions X, A, L, obtenues, à savoir :

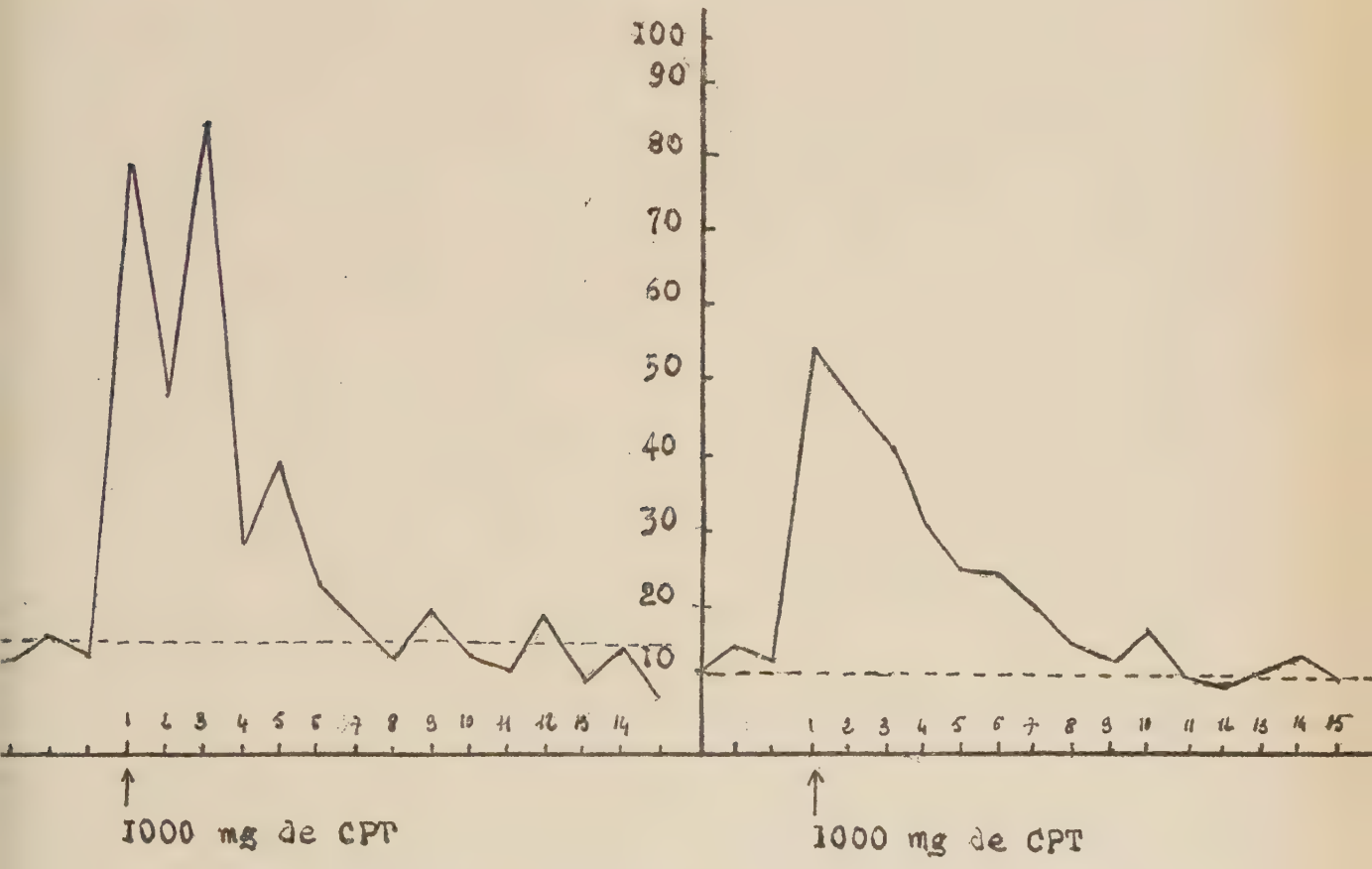
Fraction X : qui contient probablement les 11 oxy 17 cétostéroides,

Fraction A : qui contient androstérone et étiocholanolone métabolites les plus importants de la testostérone,

Fraction L : qui contient les sulfates de déhydroépiandrostérone et d'I-androstanolone.

La chromatographie des 17 CSNT réalisée suivant la technique de HENRY et THEVENET que nous avons utilisée, donnt les résultats représentés dans les deux figures page 39.

Le tableau de la page 40 schématise les résultats obtenus par les différentes méthodes que nous avons utilisées et illustre les correspondances qu'ont entre elles les différentes fractions obtenues par les deux méthodes de séparation mises en oeuvre.



Graphique 1 — Graphique 2

Elimination urinaire des 17 CSNT après une seule injection de 1000 mg de CPT chez deux hommes sains adultes, d'après HAMBURGER (33).

Graphique 1 : 24 ans. Le taux de récupération est égal à 31 %.

Graphique 2 : 38 ans. Le taux de récupération est égal à 27 %.

En abscisses les jours. En ordonnées : mg de 17 CSNT par 24 heures. La ligne horizontale en pointillés représente les quantités de 17 CSNT avant l'injection.

Métabolites STEROIDES (17 C.S.N.)	Iso-androstanolone	Déhydroépi-androstérone	Androstérone	Etiocholane 3 one,17-one	17 cétostéroides oxygénés en C-II II Céto-étiocholanolone II Hydroxy-androstérone II Hydroxy-étiocholanolone
Origine	Corticosurrénale (androgènes)		Testicule (testostérone) Corticosurrénale (androgènes)		Corticosurrénale (glucocorticoides)
Réaction de Zimmerman	← 17 cétostércides neutres →				
Fractionnement butylique (Jayle)	Fraction L → butylosoluble en milieu alcalin		Fraction A →		Fraction X → butylosoluble en milieu acide
Séparation Chromatographique (HENRY et THEVENET)	Clocher II ↔ Clocher III ↔ représentés par la bande II		Clocher IV ↔ Clocher V ↔ représentés par la bande III		Clochers VI et VII ↔ représentés par la bande IV

OBSERVATION 1

Madame B...

65 ans - tumeur de la région sus mammaire droite.

L'affection actuelle débute par la découverte en 1943 d'une tumeur dans la région sus mammaire droite qui s'affaisse spontanément et réapparaît six mois plus tard, sans adénopathie axillaire ni sus-claviculaire et qui est enlevée en août 1945.

L'opération est suivie en septembre et octobre 1945 de roentgenthérapie.

A l'histologie on note un épithélioma glandulaire fondamental et atypique.

En février 1955 apparaît une adénopathie sus-claviculaire droite. Un traitement aux oestrogènes de synthèse n'est pas supporté.

En 1956 (juin) la radiothérapie sus-claviculaire (4500r) amène une amélioration notable.

En septembre 1956, un traitement à l'acétostérandryl donne de bons résultats.

Le 10 octobre 1957 la malade souffre de névralgies cervico-brachiales et d'une importante dyspnée expliquée par une importante image pleurale qui refoule le médiastin. On note un placard de nodules de perméation dans la région sus-axillaire droite à caractères de nodules tubéreux. La malade suit un traitement au Cortancyl. Le 28 octobre 1957 l'état général est mauvais.

La dyspnée est intense malgré la ponction de 1 litre de liquide légèrement hémorragique.

du 28/10 au 13/11/1957, la malade suit un traitement androgénique au moyen de la testostérone Retard Rolland (CPT).

Le 2/11/1957, ponction pleurale de 1.200 suivie d'injection de 250 mg d'hydrocortisone dans la plèvre.

Le 11/11/1957, nouvelle ponction pleurale de 2 litres de liquide. L'état général s'améliore.

En février 1958 : radiothérapie à doses douces.
En octobre 1958 : traitement à l'oxyferriscorbine pendant 1 mois.

Le 25/2/1959, après un traitement à l'azulène qui semblait avoir donné une bonne réaction, la malade décède en syndrome asphyxique.

Notre travail se situe donc du 28/10 au 13/11/1957 après un traitement aux corticossurénaliens de synthèse, pendant une période où le seul traitement a été androgénothérapie avec une seule injection d'hydrocortisone de 250 mg, mais toujours en présence d'un important épanchement pleural ponctionné deux fois le 2/11 et le 11/11/1957.

Entre autres examens, nous avons retenu les dosages suivants effectués au début de notre travail :

- Hématocrite 44; réserve alcaline : 56 V.
- Chlore : 3,81 gr. Urée : 0,51

Le 18/11/1957 : 11 oxystéroides 4,8 mg/24 heures.

Le 17/1/1959 : 17 cétostéroides totaux 6,4 par 24 heures diurèse 400 ml.

Le 19/1/1959 : 17 cétostéroides totaux 7 mg/24 heures, diurèse 350 ml.

Pendant notre travail ont été injectés 100 mg de CPT par voie intramusculaire tous les jours du 29/10 au 5/11 et le 8/11/1957.

Les dosages ont été faits au cours d'une période de 16 jours pendant laquelle nous avons effectué 10 dosages de 17 CSNT, 11 séparations des 17 CSNT en trois fractions suivant la technique de JAYLE, 1 séparation chromatographique suivant la technique de HENRY et THEVENET.

Les résultats obtenus sont énumérés dans les tableaux suivants :

Date	CPT en mg	Autre thérapeutique	Diurèse en ml 24 h.	17 CSNT en mg/lit.	17 CSNT en mg/24h.
28/10		Cortancyl	170	23	3,9
29/10	100 mg				
30/10	100 mg				
31/10	100 mg		220	18,4	4,04
1/11	100 mg		220	17,6	3,87
2/11	100 mg	Hydrocortisone 250 mg	220		
3/11	100 mg				
4/11	100 mg		380	16,2	6,16
5/11	100 mg		550	10,3	5,7
6/11			440	6,4	2,8
7/11			110		
8/11	100 mg		400	11,7	4,7
9/11			150	18,8	2,8
10/11			72	15,8	1,42
11/11					
12/11					

OBSERVATION 1 : tumeur sus mammaire chez une femme de 65 ans

17 cétostéroides neutres totaux - Méthode HENRY et THEVENET

Le "taux de récupération" est négatif.

	17 cétostéroides en mg/24 h.		Pourcentages moyens normaux	Pourcentages trouvés
	Moyens normaux	trouvés		
Fraction I : Artefacts	0,18	0,02	2 %	0,45
Fraction II : Isoandrostanolone + Fraction III : (Isoandrostanolone (Déhydro-épiandrostérone	1,80	0,99	20 %	17,3
Fraction IV : Androstérone + Fraction V : Etiocholanolone	4,50	2,90	50 %	51,4
Fraction VI : 11 hydroxy-androstérone + Fraction VII : 11 céto-étiocholanolone	2,25	1,20	25 %	19,7
Fraction VIII: produits non identifiés	0,27	0,63	3 %	11,5

OBSERVATION 1

Fractionnement chromatographique des 17 cétostéroides urinaires (Technique de HENRY et THEVENET)

Séparation effectuée sur les urines du 5/11/1957 - 17 cétostéroides neutres totaux : 5,7 mg/24 heures.

Date	CPT en mg	Autres thérapeutiques	Diurèse ml/24h.	Fraction X en mg.		Fraction A en mg.		Fraction L en mg.		Total en mg.	
				par lit.	24h.	par lit.	24H.	par lit.	24h.	par lit.	X+A-24 h
28/10		Cortancyl	170	4,6	0,78	0,6	0,10	4,2	0,71	9,4	1,0
29/10	100 mg										
30/10	100 mg										
31/10	100 mg		220	5,1	1,12	1,2	0,26	3,2	0,70	9,5	2,0
1/11	100 mg		220	4	0,88	9,4	2,06	0,4	0,08	13,8	3,0
2/11	100 mg	Hydrocortisone 250 mg	220	3,5	0,77	6,6	1,45	2,8	0,61	12,9	2,8
3/11	100 mg										
4/44	100 mg		380	5,6	2,1	12,1	4,59	0,70	0,26	18,4	6,9
5/11	100 mg		550	3,7	2	1,4	0,77	2	1,10	7,1	3,9
6/11			440	1,4	0,62	3	1,32	0	0	4,4	1,9
7/11			110	6,5	0,71						
8/11	100 mg		400	4,9	1,96	4,5	1,80	0,30	0,12	9,7	3,8
9/11			150	5	0,75	1,2	0,18	3,2	0,48	9,4	1,4
10/11			72	4	0,28	12,1	0,84	0,70	0,049	16,8	1,
11/11											
12/11			130	4	0,52	10	0,130	1	0,13	15	2,

OBSERVATION 1 : Séparation des 17 cétostéroides par la méthode de JAYLE

La signification de ces différentes fractions est rappelée dans le tableau de la page 35.

Nous rappelons que la malade n'a pas été soumise à un traitement radiothérapique pendant la période de notre travail, que ce traitement a été interrompu depuis plus d'un an et que pendant ce temps deux ponctions pleurales ont été pratiquées dont une suivie d'injection dans la plèvre de 250 mg. d'hydrocortisone.

Immédiatement avant notre travail, la malade avait reçu des dérivés corticosurrénaliens : cortisone et déhydrocortisone.

La dose totale de CPT administrée a été de 900 mg à raison de 100 mg par injection intramusculaire.

Nous notons une diurèse très basse que la présence d'épanchements pleuraux ne peut expliquer totalement; Avant les injections de CPT l'élimination urinaire des 17 CSNT est sensiblement normale compte tenu de l'âge de la malade.

Ces injections n'ont pas sensiblement influencé cette élimination, le pourcentage de récupération est négatif.

Les chiffres obtenus par la séparation des 17 CSNT en trois fractions montrent que la fraction A qui contient les métabolites de la testostérone est la fraction dont l'augmentation est la plus nette et dont le pourcentage par rapport aux chiffres totaux atteint 70 %, pourcentage bien supérieur à celui trouvé par JAYLE dans les urines de femmes normales.

Il semblerait donc que le traitement cortisonique qui s'est poursuivi pendant notre travail ait progressivement diminué l'activité corticosurrénalienne et que les 17 CSNT retrouvés soient composés en majeure partie par les métabolites de la testostérone. Nous aurions donc retrouvé une petite partie des métabolites.

Est-on en droit de penser puisqu'il s'agit d'une hormone retard que la partie immobilisée n'est métabolisée que beaucoup plus tard, peut-on inférer qu'une partie de l'hormone ne conduit pas à la formation de 17 CSNT ?

OBSERVATION 2

Madame P..... - 64 ans - tumeur du sein droit.

Entrée le 16/5/1957.

L'affection actuelle débute il y a 10 mois environ par des douleurs du "fond du dos" avec irradiation dans la racine des cuisses. Récemment, on découvre une tumeur du sein droit.

Antécédents personnels : quatre grossesses, Lactation normale, ménopause à 44 ans.

Etat général moyen : douleurs dans la charnière dosso lombaire sans signes d'atteinte neurologique. Squirrhe en voie d'ulcération développée dans le prolongement axillaire du sein droit. Pas d'adénopathie perceptible.

Du 4/6 au 10/7 : Roengenthérapie 2.800 r. en trois champs lombo-sacré, pelvien, tronc. et 26 séances.
Du 24/5 au 9/7 ; androgénothérapie : testostérone retard (CPT), 100 mg. en intra-musculaire, trois fois par semaine.

Entre autres examens, nous avons retenu :
le 10/5/1957 : myélogramme; pas de signes de métastases
le 21/5/1957 : F S H : excès
phénolstéroides totaux : 56 gammas par litre
folliculine : néant.
le 18/5/1957 : hématocrite 46 %, réserve alcaline : 53
chlore sanguin : 3,58, sodium : 142 meq.
potassium : 5,6 , protéines : 58 - prothrombine : 100 %.

Le 21/5/1957 : radiographie pulmonaire aspect de sclérose pulmonaire; plages de décalcification de l'extrémité des côtes, surtout à droite avec foyer de condensation sur l'arc moyen des 5ème et 7ème côtes faisant suspecter un processus métastatique de l'angle gauche.

Radiographie de la colonne dorso lombaire : scoliose dorsale importante.

Radiographie du bassin : ostéose intéressant l'aile iliaque le fond du cotyle droit, l'ischion et le pubis droit ainsi que la moitié gauche du sacrum.

Radiographie lombaire : décalcification plus prononcée de la moitié antérieure du corps de L-3 et L-4.

Le 23/10/1957, la malade rentre chez elle et déclare aller bien localement.

Décès le 15/1/1958.

Notre travail se situe donc pendant la Roentgenthérapie

Il s'est continué pendant une période de 35 jours pendant laquelle 28 dosages de 17 cétostéroides neutres totaux ont été pratiqués.

Date	CPT en mg. en IM	Autre thérapeutique	Diurèse ml/24h.	17 céto mg/lit.	17 céto mg/24h.
24/5		↑	500	1,2	0,6
4/6	100 mg		1000	10,2	10,2
5/6			900	4,2	3,8
6/6	100 mg				
7/6			300	18,4	5,5
8/6	100 mg		750	4,5	3,4
9/6			800	7	5,6
10/6					
11/6	100 mg		200	18,6	3,7
12/6			800	10,5	8,4
13/6	100 mg				
14/6			1000	0,8	0,8
15/6	100 mg		250	8,3	2,07
16/6			250	5,7	1,4
17/6	100 mg		400	11,2	4,48
18/6					
19/6			400	11,6	4,6
20/6	100 mg		500	17,3	8,65
21/6			400	22,7	9,08
22/6	100 mg		700	12,4	8,68
25/6	100 mg				
26/6		Roentgenthérapie	1150	10,7	12,3
27/6	100 mg		1050	10,50	11
28/6			1000	6,4	6,4
29/6	100 mg		870	8,4	7,3
1/7			900	14,3	12,8
2/7	100 mg		650	4,5	2,6
3/7			375	18,2	6,8
4/7	100 mg		440	16,7	7,3
5/7			650	14,6	9,5
6/7	100 mg		370	14,3	5,4
7/7					
8/7			650	16,1	10,4
9/7		↓	360	32,3	11,3

OBSERVATION 2 : tumeur du sein - 64 ans.

17 cétostéroides neutres totaux. Méthode de HENRY et THEVENET

Le "taux de récupération" est de 21 %.

Notre travail chez cette malade s'est continué pendant une période au cours de laquelle le seul autre traitement était la radiothérapie dont une partie à localisation abdominale.

L'élimination urinaire avant la 1ère injection de CPT est très faible, nettement au-dessous de la normale. Après la première injection, cette élimination n'augmente pas progressivement ni régulièrement.

La 1ère injection de CPT provoque une augmentation importante dans l'excrétion des 17 CSNT qui passe de 0,6 à 10,2 mg par 24 heures. Cette élévation ne dure pas et onze jours après la 1ère injection la quantité de 17 CSNT retrouvée est revenue sensiblement à ce qu'elle était au début de notre travail : 0,8 mg par 24 heures. L'augmentation reprend par la suite progressivement pour se maintenir, irrégulièrement cependant, à des chiffres toujours supérieurs au chiffre trouvé avant le début du traitement androgénique.

Le "taux de récupération" de 21 % est donc inférieur à celui trouvé par HAMBURGER chez un homme sain (31 %). Nous pouvons expliquer cette perte de stéroides par le fait que les dosages ont été interrompus très peu de temps après la dernière injection et que par suite la quantité totale de CPT administrée n'a pas eu le temps d'être métabolisée complètement.

Nous retrouvons un taux de récupération dans les premières 24 heures équivalent à celui retrouvé par HAMBURGER : sensiblement 10 %.

Cependant, comme dans le cas précédent, les quantités retrouvées ne s'ajoutent pas, les quantités de CPT administrées semblent se comporter chacune pour son propre compte.

Les quantités sucessives d'hormone non métabolisée immédiatement, semblent s'éliminer en métabolites qui échappent à nos dosages.

OBSERVATION 3

Madame De .... - 50 ans - Tumeur du sein gauche

Entrée le 30/7/1957.

L'affection actuelle débute, il y a 10 mois par la découverte dans le sein gauche d'une masse de volume d'une cerise qui évolue lentement de volume sans provoquer de douleurs. La malade a eu huit enfants. Lors du dernier allaitement, la malade éprouvait des phénomènes douloureux au niveau du sein gauche (il y a 10 ans !).

A l'examen : grosse tumeur de la dimension d'une orange, développée à la partie centrale et supérieure du sein gauche, recouverte de téguments rosés. La masse est adhérente au mamelon qui est un peu rétracté. On observe une nette adénopathie externe.

Le 3/8/1957 : mastectomie, avec ablation du prolongement axillaire et curage axillaire : tumeur de la grosseur d'une orange dont le centre est très nécrosé, nombreux ganglions axillaires qui sont surtout du type inflammatoire : "épithélioma anaplasique du type II de Grigouroff. Ganglions non envahis.

Du 21/8 au 21/10/1957 : Roentgenthérapie 8.800 r sus et sous-claviculaire antérieure gauche.

Du 25/11 au 6/12/1957 : la malade est mise à l'ACTH.

Le 30/11/1957, la malade présente un épanchement pleural qui recèle de nombreuses cellules métastatiques en ilôts ou isolés.

Le 28/11/1957, ponction pleurale de 1 litre de liquide
le 30/11/1957, " " 1 litre "
le 3/12/1957, " " 3 litres " hémorragique.
le 7/12/1957, ponction pleurale de 1,300 ml de liquide.

Du 10/12 au 18/12/1957, androgénothérapie au moyen de testérone retard (CPT) 50 mg 3 fois par semaine en intra-musculaire.

Le 10/12/1957, ponction pleurale de 1.100 ml de liquide.

Le 20/12/1957, la malade dont l'état général décline rapidement, décède le 25/12/1957.

Entre autres examens, nous avons retenu :

Le 30/11/1957 : phénolstéroides urinaires totaux 56,50 gammas par 24 heures
Folliculine : normale.

Le 7/12/1957 : examen bactériologique de liquide pleural : pas de bacilles de Koch, cultures stériles.

Notre travail du 10/12 au 18/12/1957 se situe après 25 séances de roentgenthérapie du 21/8 au 21/10/1957, après un traitement à l'ACTH du 25/11 au 6/12/1957 pendant la phase terminale de la maladie, au cours de laquelle l'état général de la malade est très précaire.

OBSERVATION 3 - 50 ans, tumeur du sein

Dosage des 17 cétostéroides totaux par la méthode de HENRY et THEVENET

Date	CTP en mg	Autre thérapeutique	Diurèse en ml/24 h.	17 cétoen mg/lit.	17 céto en mg/24h.
20/11		A C T H	400	8,4	3,36
10/12	50 mg				
12/12	50 mg				
13/12			400	12,3	4,9
14/12	50 mg		400	11,2	4,48
15/12			360	15,9	5,7
16/12	50 mg		450	13	5,85
17/12			520	14,7	7,6
18/12			400	14	5,6

OBSERVATION 3 - Séparation des 17 cétostéroides en 3 fractions : méthode de JAYLE.

Date	CPT en mg	Autre thérapeutique	Diurèse	Fraction X en mg		Fraction A en mg		Fraction L en mg		T o t A + X en m
				lit	24 h.	lit.	24h.	lit.	24h.	Litre
20/11		A C T H								
10/12	50 mg									
11/12										
12/12	50 mg									
13/12			400	3,9	1,56	1,2	0,48	5,4	2,16	10,5
14/12	50 mg		200	2,3	0,4	7,0	2,8	0,3	0,1	9,6
15/12			360	4,3	1,5	7,4	2,08	3,8	1,36	15,5
16/12	50 mg		450	4,6	2,1	5,2	2,34	4	1,8	13,8
17/12			520	3,8	2	4	2,08	3,2	1,66	11
18/12			400	10,2	4	3,2	1,28	3	1,6	16,4

La signification de ces différentes fractions est rappelée dans le tableau de la page 35.

	17 cétostéroides en mg/24 h.		Pourcentages	
	Moyens normaux	trouvés	Moyens normaux	Pourcentages trouvés
Fraction I : Artefacts	0,18	0,13	2 %	1,8
Fraction II : Isoandrostanolone + Fraction III : (Isoandrostanolone (déhydro-épiandrostérone	1,80	1,99	20 %	26,8
Fraction IV : androstérone + Fraction V : Etiocholanolone	4,50	3,18	50 %	41,9
Fraction VI : II hydroxy-androstérone + Fraction VII : II céto-étiocholanolone	2,25	0,97	25 %	12,8
Fraction VIII: Produits non identifiés	0,27	1,30	3 %	17,1

OBSERVATION 3

Fractionnement chromatographique des 17 cétostéroides urinaires (Technique de HENRY et THEVENET).

Urine du 17/12/1957 : 17 cétostéroides : 7,6 mg. par 24 heures.

Notre travail s'est étalé sur une période de 9 jours et comporte 7 dosages de 17 CSNT, 6 séparations des 17 CSNT en trois fractions suivant la technique de JAYLE et une séparation chromatographique suivant la technique de HENRY ET THEVENET.

Il s'agit d'une malade qui a suivi un traitement radiothérapique important, un traitement à l'ACTH, ces deux traitements s'étant terminés très peu de temps avant que commencent nos dosages. De plus cette malade présente un épanchement pleural important susceptible de modifier la diurèse puisque en sept jours 6,300 litres de liquide pleural ont été ponctionnés. L'état général est très précaire.

200 mg de CPT ont été injectés en raison de 50 mg. tous les deux jours en injection intra-musculaire.

La diurèse est relativement faible mais régulière. L'élimination urinaire des 17 cétostéroides avant l'administration de CPT est notablement plus faible que la normale.

Au cours du traitement, les dosages de 17 CSNT montrent que les quantités excrétées croissent régulièrement, que l'augmentation se maintient pendant 48 heures et qu'elle s'ajoute à l'augmentation résultant de l'injection suivante, tout en restant inférieure aux valeurs normales.

La quantité de récupération est de 11 %, mais il faut tenir compte des faibles quantités d'hormone injectée (50 mg par injection) qui réduisent la sensibilité de nos dosages.

L'analyse de la séparation des 17 CSNT révèle que la fraction A correspondant aux métabolites de la testostérone augmente brusquement mais que cette augmentation ne dure que peu de temps (48 heures) alors que la fraction X croît plus régulièrement et qu'elle prend le relai, ce qui est confirmé par la courbe représentant les pourcentages de ces deux fractions par rapport aux 17 CSNT. (page 72)

La séparation chromatographique confirme aussi que la fraction II et V d'HENRY et THEVENET sont en pourcentage plus élevé que normalement. Dans ce cas, il semble donc :

que la fraction des 17 CSNT représentant les métabolites de la testostérone est en très légère augmentation mais que l'augmentation constatée dans les chiffres des 17 CSNT représente surtout les métabolites des corps secrétés en plus grande partie par les glandes surrénales à la suite des injections antérieures d'ACTH.

Il semble aussi que la radiothérapie n'ait pas d'action retard négative sur le métabolisme des stéroides à fonction cétone en C 17.

Ces trois observations que nous avons considérées comme nous semblant les plus simples de celles que nous avons eu la possibilité d'examiner nous ont montré que l'augmentation de l'élimination des 17 CSNT à la suite d'injections de CPT est toujours faible, peu durable, irrégulière.

Les seuls facteurs communs à ces malades susceptiblesde modifier cette excrétion est le cancer du sein et leur état de misère physiologique très accusé.

La radiothérapie dans ce cadre ne semble pas avoir d'influence importante sur le métabolisme de la testostérone puisque dans l'observation de la malade N° 1 qui n'a pas reçu de traitement, les 17 CSNT se comportent de la même façon que dans les deux autres cas 2 et 3.

OBSERVATION 4

Madame D ... - 45 ans . Récidive d'une tumeur du sein

Entrée le 29/4/1957.

L'affection actuelle débute en décembre 1955 par la découverte fortuite par la malade d'une petite tumeur du sein droit qui augmente progressivement de volume.

Le 1/2/1956 : opération d'Halsted qui révèle de nombreux ganglions axillaires et dans la gouttière dorso-scapulaire droite; à l'histologie on note un épithélioma mammaire atypique. La malade suit un traitement de radiothérapie complémentaire de 48 séances.

En janvier 1957, la malade note une augmentation progressive du volume d'une masse très dure, sous-claviculaire droite, de coloration violacée, soulevant les téguments.

Etat général moyen, menstruation normale.

Grosse tumeur du volume d'un gros pamplemousse développée dans la région sous-claviculaire droite, comblant la zone du sillon delto-pectoral, enclavée à sa partie externe, mais adhérant aux plans profonds par sa partie interne, recouverte d'une peau inflammatoire violacée.

La malade se plaint de névralgies brachiales empêchant le sommeil.

Le 7/5/1957, la radiographie pulmonaire montre des nodules métastatiques disséminés dans les deux champs pulmonaires.

Du 4/5 au 22/5/1957 : roentgenthérapie 3.400 r. en 3 champs abdominal, thoracique antérieur et postérieur.

Du 10/5 au 22/5/1957 androgénothérapie au moyen de testostérone retard (CPT) 100 mg 3 fois par semaine, traitement au Cortancyl.

Le 24/5/1957 : ovariectomie qui révèle des ovaires apparemment sains.

Du 24/5 au 29/5, traitement comprenant Vitamine C et remplacement du Cortancyl par Cortisone, et reprise de l'androgénothérapie à partir du 1/6/1957.

Le 25/6/1957 : surrénalectomie droite

Le 4/7/1957 : enfouissement de la surrénale gauche dans l'épiploon.

Le 16/7/1957 : la malade qui avait été mise à l'ACTH voit ses douleurs s'aggraver ainsi que les phénomènes inflammatoires locaux: l'interruption de ce traitement amène une amélioration.

31/7/1957 : état stationnaire, douleurs permanentes, peu vives, départ autorisé.

Décès le 4/9/1957.

Entre autres examens pratiqués, nous avons retenu :

7.5.1957 : calcémie : 96 mg - calciurie : 120 mg/24 heures.
Phosphore minéral : 14 mg.
Phosphatases alcalines : 2,3 unités Robert.
F S H : normal, - Phénolstéroides : 52 gammas par 24 heures.

Le 29.5.1957 : 11 oxystéroides 1,3 mg/24 heures.

Le 20/7/1957 : F S H:insuffisance
phénolstéroides : 5 gammas/24 heures
folliculine : néant

Notre travail se situe du 10/5 au 5/6/1957 période au cours de laquelle ont été pratiquées :

- la radiothérapie du 4/5 au 22/5/1957
- une ovariectomie
- une thérapeutique corticosurrénalienne par cortancyl et cortisone.

L'androgène retard CPT a été injecté en 5 injections intra-musculaires de 100 mg chacune se répartissant ainsi : 3 injections avant l'intervention chirurgicale, 2 injections après cette intervention.

8 dosages ont été pratiqués au cours de cette période et ont donné les résultats suivants :

Date	CPT mg 24 h.	autre thérapeutique	Diurèse ml/24 h.	17 céto en mg par lit.	17 céto en mg. 24 heures
10/5		Roentgenthérapie - Cortancyl	1,400	6 mgs	4,6
15/5			1,500	2,1	3,15
16/5	100 mg.	"	1,600	0,3	0,5
17/5		"	1,900	4,3	8,17
18/5	100mg	"	1,900	3,5	7,35
19/5		"	1,800	3,8	6,85
20/5	100mg	"	1,500	6	9
21/5		"	1,500	14,7	20,5
24/5	ovariectomie	Cortisone			
31/5	100 mg	"	0,500	24	12
1/6					
2/6	100 mg				
3/6			0,600	29	17,4
4/6	100 mg	"	1,500	30	45
5/6		"	1,500	5,3	7,95

OBSERVATION 4 : 45 ans, tumeur du sein

Dosage des 17 cétostéroides neutres totaux par la méthode de HENRY et THEVENET

Le "taux de récupération" est de 13 % avant ovariectomie
et de 79 % après ovariectomie

Chez cette malade qui, nous le rappelons, a subi au cours du traitement androgénique, une ovariectomie, notre travail peut se diviser en deux périodes : avant et après l'intervention chirurgicale.

Au cours de la 1ère période, pendant laquelle la malade a suivi un traitement cortisonique, traitement qui, nous le rappelons, se traduit (POND 64) habituellement par une augmentation des 11 oxy stéroides et une diminution des 17 cetostéroides totaux, l'augmentation des 17 CSNT est régulière, ne se produit que 24 heures après l'administration de l'androgène et semble s'ajouter à celle produite par l'injection suivante.

Le taux de récupération est de 13 % donc faible, ce qui peut s'expliquer par l'arrêt des dosages 48 heures après la dernière injection d'androgène, dont une partie s'est éliminée sans contrôle urinaire.

Au cours de la 2ème période, après ovariectomie, nous observons une augmentation extrêmement importante des quantités de 17 CSNT éliminés par l'urine, et le taux de récupération est de 79 %. Tout se passe tout à coup comme si le CPT perdait ses propriétés retard et était métabolisé immédiatement et presque complètement, comme si les ovaires disparus avaient joué un rôle de freinateur ou de déviateur du métabolisme de la testostérone.

Nous ne pensons pas mettre en cause le "stress" chirurgical dans cette augmentation importante et tardive qui se produit onze jours après l'intervention.

(64) POND M.H. Acta Endocrinol. 19, 1-7, 1955.

OBSERVATION 5

Madame F.... - 68 ans, tumeur ovarienne.

Entrée le 7/10/1957.

L'affection actuelle débute par des troubles digestifs rebelles aux thérapeutiques habituelles.

En mars 1955, la malade subit une hystérectomie subtotale pour une tumeur ovarienne.

En octobre 1955, la malade est traitée pour des troubles thyroïdiens par la diodothyrosine.

Depuis juillet 1957, on relève une augmentation du volume de l'abdomen, entraînant à nouveau des troubles digestifs graves empêchant la malade de s'alimenter.

L'état général est altéré, la malade est anorexique et amaigrie. L'examen montre dans la région para ombilicale une masse du volume d'un petit melon, très dure. Ascite abdominale, de moyenne importance renfermant de nombreuses cellules malignes. Dyspnée importante qui serait en rapport avec une hernie diaphragmatique.

Au toucher vaginal, on note une masse du volume d'une orange développée dans le Douglas, un peu douloureuse à la palpation.

Le 25/10/1957 : injection d'or radioactif 30 MCD, par voie intrapéritonéale.

Le 11/2/1958 : l'abdomen est un peu ballonné, l'ascite a disparu. On note une masse au niveau de la région ombilicale essentiellement et de l'hypogastre. Au toucher vaginal, on perçoit une masse comblant le cul de sac de Douglas.

Le 25/2/1958 : nouvelle injection d'or radioactif après évacuation d'ascite sanglant et noirâtre.

Entre temps, du 12/1 au 8/3/1958, on applique un traitement radiothérapique : 225 r.

Le 13/3/1958, après avoir interrompu la radiothérapie, par suite de l'état précaire de la malade, on procède aux injections de testostérone retard (CPT) 100 mg, trois par semaine, jusqu'au 27/3/1958.

Décès le 28/3/1958.

Parmi les examens effectués, nous avons retenu :

le 1/3/1958, hématocrite : 37, réserve alcaline : 54
chlore : 3,58, Urée : 0,41, Protéines : 58
sodium : 152 meq. Potassium : 4,85.

Notre travail se situe du 8/3 au 27/3/1958, période au cours de laquelle, la malade a reçu 100 mg de testostérone : trois par semaine,
1 grde vitamine C le 9/3.

Cette période a été précédée immédiatement par la radiothérapie en un seul champ abdominal antérieur droit et par une injection d'or radioactif intra-péritonéale le 25/2/1958.

900 mg de CPT ont été administrés.

18 dosages de 17 CSNT ont été pratiqués ainsi que 12 séparations de 17 CSNT suivant la technique de JAYLE et une séparation chromatographique suivant la technique de HENRY ET THEVENET.

Observation 5 : 68 ans, tumeur ovarienne.

Dosage des 17 cétostéroides neutres totaux, méthode Thévenet

Date	CPT en mg 24 h.	Diurèse ml/24 h.	17 céto/litre en mg	17 céto/24 heures en mg
8/3	100 mg	200	10	2
9/3		230	10,9	2,5
10/3		150	9,5	1,4
11/3	100 mg	88	14	1,4
12/3	100 mg			
13/3		220	12,6	2,8
14/3		200	12,4	2,4
15/3	100 mg	135	10	1,35
16/3		290	16,6	4,8
17/3				
18/3	100 mg	160	35,6	5,7
19/3		90	32,2	2,9
20/3	100 mg	300	20,5	6,15
21/3		160	17	2,55
22/3		160	16,6	2,7
23/3	100 mg	280	11,1	3,1
24/3		165	9,9	1,6
25/3	100 mg	200	12,1	2,42
26/3		55	16,2	0,78
27/3	100 mg	140	14,4	2,1

Le "taux de récupération" est de 2,4 %.

Observation 5, 68 ans, tumeur ovarienne

Séparation des 17 cétostéroïdes neutres en 3 fractions
Méthode de JAYLE

:e	CPT mg 24 h.	Diurèse ml/24h.	Fraction X en mg litre	Fraction X en mg 24 h.	Fraction A en mg litre	Fraction A en mg 24 h.	Fraction L en mg litre	Fraction L en mg 24 h.	T O T A L en mg X + A + L litre	T O T A L en mg X + A + L 24 h.
/	100 mg	200	4,3	0,86						
/3		230	4,2	0,97	10	2,30	1,6	0,37	15,8	1,53
/3		150								
/3	100 mg	88								
/3	100 mg									
/3		220	3,2	0,7	16,4	3,6	0	0	19,6	4,3
/3		200	8	1,5	9,8	1,88	3,2	0,62	21	4
/3	100 mg	135	1,6	0,2	4,8	0,64	0	0	6,4	0,84
/3		290	4,3	1,2	6,4	1,90	3,6	1	14,3	4,1
/3										
/3	100 mg	160	14,2	2,28	0,6	0,10	2,4	0,38	17,2	2,76
/3		90								
/3	100 mg	300	4,2	1,26	5,8	1,74	4,4	1,32	14,4	4,32
/3		160	8,8	1,32	0	0	3,6	0,54	12,4	1,65
/3		160	7,8	1,24	2,4	0,36	4	0,64	14,2	2,24
/3	100 mg	280	3,2	0,9	5,2	1,44	5	1,4	13,4	3,74
/3		165	6,2	1	3,4	0,55	2	0,33	11,6	1,88
/3	100 mg	200	1,9	0,8	8,8	1,69	1,6	0,33	12,3	2,88
/3		55								
/3	100 mg	140	6,2	0,86						

signification de ces différentes fractions est rappelée dans le tableau de la
ge 35.

	17 cétostéroides en mg/24 h.			
	Moyens normaux	trouvés	Pourcentages Moyens normaux	Pourcentages trouvés
Fraction I : Artefacts	0,18	0,07	2 %	1
Fraction II : Isoandrostanolone + Fraction III: (Isoandrosténolone (déhydro-épiandrostérone	1,80	0,03	20 %	0,5
Fraction IV : Androstérone + Fraction V : Etiocholanolone	4,50	1,68	50 %	27
Fraction VI : 11 hydroxy-androstérone + Fraction VII: 11 céto-étiocholanolone	2,25	2	25 %	32
Fraction VIII: Produits non identifiés	0,27	2,35	3 %	38

OBSERVATION 5 : 68 ans, tumeur ovarienne
Fractionnement chromatographique des 17 cétostéroides urinaires (Technique de HENRY et THEVENET)

Urine du 20/3/1958 - 17 cétostéroides par 24 heures : 6,15 mg/24 heures.

Avec cette malade, nous abordons une localisation différente de cancer : une tumeur ovarienne avec le corollaire qu'elle implique la radiothérapie abdominale. De plus se surajoute une thérapeutique d'effets peu connus : l'emploi d'or radio-actif.

La diurèse est très réduite, elle peut s'expliquer en partie par la présence d'un important épanchement d'ascite et par l'état général de la malade qui ne peut s'alimenter et boire que difficilement.

Au cours du traitement androgénique l'élimination des 17 CSNT n'augmente ni brusquement, ni d'une façon importante, ni constamment puisque nous retrouvons dans nos derniers dosages des chiffres sensiblement égaux aux valeurs initiales qui, d'ailleurs sont faibles même compte tenu de l'âge de la malade.

La séparation des 17 CSNT nous montre que la fraction A représentant les métabolites de la testostérone n'augmente que pendant une période très courte alors que l'augmentation de la fraction X contenant probablement les II oxy 17 cétostéroides est minime mais plus constante.

La chromatographie suivant la méthode de HENRY et THEVENET révèle une augmentation importante et anormale de la fraction VIII représentant les stéroides non identifiés.

OBSERVATION 6

Madame L ...35 ans, tumeur du col utérin, stade III.

Entrée le 23/7/1957.

L'affection actuelle débute au début du mois de juin 1957 par une importante ménorragie (intermittente pendant trois semaines).

Ménorrhée à 14 ans, fragilité hépatique.

Etat général : bon

Au toucher vaginal, on perçoit un gros col en barillet, très dur, ligneux, avec inflitration de l'isthme. Les culs de sac sont souples, infiltrations des paramètres.

Du 24/7 au 22/8/1957, Roentgenthérapie : 8.000 r.

Le 21/8/1957, l'examen montre une énorme masse pelvienne comblant les culs de sac et le paramètre gauche, bombant dans le Douglas, comprimant le rectum et paraissant adhérer à la paroi pelvienne gauche : un énorme bourgeonnement néoplasique au niveau du col utérin.

Le 29/8/1957 intervention chirurgicale sous anesthésie générale, libération du sigmoide adhérent au fond du Douglas, sur la paroi pelvienne gauche, le blocage considérable existant interdit toute tentative d'exentération pelvienne.

La roentgenthérapie a été totalement inefficace, elle n'a pas arrêté l'évolution du néoplasme qui semble avoir augmenté de volume et a pris un caractère plus cratériel.

Les deux fragments histologiques prélevés le 9/9/1957 entièrement nécrotiques n'ont pu être utilisés.

du 23/9/ au 11/10/1957, cobalthérapie : à l'issue de laquelle on constate le statu quo.

Du 2/10 au 14/10/1957 androgénothérapie : testostérone retard (CPT)100 mg en intra-musculaire trois fois par semaine.

Le 14/10/1957 : les lésions n'ayant pas été améliorées par les traitements, la malade est emmenée par sa famille et décède en novembre 1957.

Entre autres examens, nous retiendrons :

Le 21/8/1957 : hématocrite 32 %, urée : 0,19, protéines : 76
réserve alcaline : 57, sodium : 149 meq.
chlore : 3,51, potassium : 4,54 meq.

Le 26/8/1957 : numération globulaire GR : 3.530.000
GB : 6.400

Le 1/8/1957 : urographies normales.

Notre travail se situe donc après roentgenthérapie pendant la phase terminale de la cobalthérapie.

Il s'est continu pendant une période de treize jours au cours de laquelle :
500 mg de CPT ont été administrés à raison de 100 mg par injection intra-musculaire,
12 dosages de 17 CSNT ont été pratiqués ainsi que 11 séparations stéroides suivant la méthode de JAYLE et une séparation chromatographique selon la technique de HENRY et THEVENET.

Observation 6 - 17 cétostéroides dosés par la méthode de Thévenet

U R I N E

Date	CPT en mg	Autre thérapeutique	Diurèse ml/ 24 h.	17 céto/lit. en mg.	17 céto/24 h. en mg.
2/10		Cobalthérapie	970	7,6	7,4
3/10	100 mg.	"	860	4,1	4,1
4/10		"	1130	0,9	1
5/10	100 mg	"	1040	6,5	6,76
6/10		"	800	7,1	5,7
7/10		"	640	7,4	4,7
8/10	100 mg	"	580	6	3,5
9/10		"	325	2,4	0,88
10/10	100 mg	"	440	1,9	0,84
11/10		"	300	2,9	0,87
12/10	100 mg		320	2,6	0,83
13/10 14/10			250	2	0,5

Le "taux de récupération" est négatif.

Séparation des 17 cétostéroides neutres en 3 fractions méthode de JAYLE

CPT en mg	Diurèse ml/24h.	Fraction X en mg litre	Fraction X en mg 24 h.	Fraction A en mg litre	Fraction A en mg 24 h.	Fraction L en mg litre	Fraction L en mg 24 h.	TOTAL mg X+A+L lit.	TOTAL mg X+A+L 24h.
	970	0,4	0,38	2,4	2,38	0	0	2,8	2,76
100 mg	860	1,8	1,55	0,2	0,16	1,6	1,37	3,6	3,09
	1130	0	0	0	0	2,4	2,6	2,4	2,6
100 mg	1040	2,4	2,5	8,4	8,9	18,4	19	29,2	30,4
	800	3	2,4	1,4	1,12	2	1,6	6,4	5,12
	640	3,7	2,4	22,4	14,3	0	0	26,1	16,7
100 mg	580	9	5,72	16,8	9,75	0	0	25,8	15,45
	325	0,9	0,29						
100 mg	440	0,1	0,05	24,8	10,9	0,4	0,19	25,3	11,30
	300	0,4	0,12	19,2	5,76	2	0,6	21,6	6,48
100 mg	320	0,1	0,03	5,76	1,84	11,5	3,78	17,36	5,65
	250	1	0,25	3	0,75	0	0	4	1

La signification de ces différentes fractions est rappelée dans le tableau de la page 35.

	17 cétostéroides en mg / 24 h.		Pourcentages moyens normaux	Pourcentages trouvés
	Moyens normaux	trouvés		
Fraction I : Artefacts	0,18	0,20	2 %	2,9
Fraction II : Isoandrostanolone + Fraction III: (isoandrosténolone (déhydro-épiandrostérone	1,80	1,40	20 %	20
Fraction IV : androstérone + Fraction V : étiocholanolone	4,50	3,90	50 %	57
Fraction VI : II hydroxy-androstérone + Fraction VII: II céto-étiocholanolone	2,25	0,15	25 %	2,2
Fraction VIII : Produits non identifiés	0,27	1,10	3 %	16

OBSERVATION 6

Fractionnement chromatographique des 17 cétostéroides urinaires (technique de HENRY et THEVENET).

Urine du 5/10/1957 - 17 cétostéroides par 24 heures : 6,76 mg/24 heures.

Ce cas semble le plus intéressant de ceux que nous ayons eu à observer. Nous rappelons qu'il s'agit d'une malade jeune, donc non ménopausée, qui a suivi un traitement radiothérapique abdominal important et dont l'observation des stéroides urinaires s'est poursuivi en même temps qu'un traitement cobalthérapique à localisation abdominale aussi.

L'élimination urinaire des 17 cétostéroides avant le traitement par l'androgène est normale, ce qui semble exclure une influence directe de la radiothérapie sur le cortex surrénalien, tout au moins en ce qui concerne la production androgénique.

Ce qui frappe d'emblée lorsque nous examinons les chiffres de l'élimination urinaire des 17 CSNT c'est leur constante diminution et accessoirement la diminution identique de la diurèse.

Le taux de récupération est par conséquent négatif. Les chiffres trouvés par addition des trois fractions de Jayle ont des valeurs différentes tout en suivant une courbe aux mêmes caractéristiques et il nous faut ici ouvrir une parenthèse :

Les chiffres que nous avons obtenus dans chacune des observations précédentes par la méthode de HENRY et THEVENET pour le dosage des 17 CSNT et par l'addition des fractions X, A, L, obtenus par la méthode de JAYLE, ont suivi des courbes approximativement semblables. Par contre, chez cette malade, les augmentations révélées par la méthode de JAYLE sont sensiblement plus importantes que celles révélées par l'autre méthode. Cette élévation est surtout dûe en grande partie à l'augmentation de la fraction L responsable du premier clocher et à la fraction A responsable du second clocher. Il ne nous est guère possible d'expliquer la disparition d'une partie de ces fractions au cours du dosage par la méthode de HENRY et THEVENET. Il pourrait s'agir d'une fraction de stéroides, peut-être pathologiques, très fragiles et qui seraient détruits par l'hydrolyse acide à 110° tandis que la simple ébullition à reflux, cependant en milieu acide, utilisée dans la méthode de JAYLE ne les dégrade pas.

De toutes façons, après deux clochers d'importance différente, l'élimination des stéroides urinaires retrouvés par les deux méthodes diminue et se stabilise à des valeurs extrêmement faibles et bien inférieures à la valeur initiale. La séparation chromatographique confirme le passage des métabolites de la testostérone mais en petite quantité: la fraction III de HENRY et THEVENET n'est en effet que très légèrement augmentée : 57 % au lieu de 50 % pour une urine de femme normale

CHAPITRE TROISIEME

D I S C U S S I O N

Avant d'analyser les résultats que nous avons obtenus nous avons cru bon de rappeler dans un tableau (tableau page 67) les principales caractéristiques de l'observation des malades que nous avons citées;

Nous rappelons aussi les principaux points établis précédemment dans les chapitres consacrés à la Testostérone et aux 17 cétostéroides et qui ont un rapport direct avec notre travail à savoir :

Les principaux métabolites urinaires de la Testostérone sont l'ANDROSTERONE et l'ETIOCHOLANOLONE.

L'ACTH entraîne une augmentation des 17 CSNT par suite de la stimulation du cortex surrénalien, augmentation qui affecte surtout les II oxy 17 cétostéroides.(page 18)

L'administration de Cortisone ou de ses dérivés entraîne une mise au repos des glandes surrénales et par suite une diminution de l'élimination des 17 CSNT.

La Cortisone et ses dérivés se métabolisent en 17 CSNT à un taux inférieur à 5 % et celà sous forme de 17 CSNT oxygénés en C-11. (67)

Le cancer du sein ne semble pas influencer d'une façon nette l'élimination des 17 CSNT. (page 17)

L'influence de la radiothérapie, de la colbalt-thérapie sur le métabolisme de la testostérone est peu connue.

Cependant il est logique de penser que ces thérapeutiques de par leur localisation peuvent avoir une influence sur certains organes dont le rôle est important dans le métabolisme des stéroides et par suite sur l'élimination urinaire des 17 CSNT. (page 40)

Nous rappelons aussi que le tableau de la page réunit les divers 17 CSNT que nous avons dosés ou isolés et montre les correspondances qu'ont entre elles les différentes fractions que nous avons obtenues.

Dans l'analyse de nos résultats nous avons cru bon de suivre le plan suivant, plan qui nous a paru devoir nous conduire à une plus grande clarté :

- dans un premier temps nous étudierons l'influence de l'administration de CPT sur les 17 CSNT dosés par la méthode de HENRY et THEVENET.
- puis nous examinerons les correspondances qui peuvent exister entre les chiffres trouvés par cette méthode et ceux trouvés par la méthode de fractionnement des 17 CSNT de JAYLE et par la méthode chromatographique de HENRY et THEVENET.
- enfin dans un dernier temps nous essaierons de confronter nos conclusions avec les différentes hypothèses concernant le métabolisme des stéroides.

---

(67) - REVOL A. Revue Lyonnaise de Médecine VIII, N° 14, 949-968, 1959

OBSERVATION	AGE	LOCALISATION CANCEREUSE	
1	65 ans	SEINS	Cortancyl — Hydrocortisone ; traitement par CPT ; 28/10 — 12/11
2	64 "	SEIN	Radiothérapie ; traitement par CPT ; 24/5 — 9/7
3	50 "	SEIN	Radiothérapie — ACTH ; traitement CPT ; 10/12 — 18/12
4	45 ans	SEIN	Radiothérapie Cortancyl — ovariectomie cortisone ; traitement ; traitement ; 10/5 — 21/5 — 24/5 — 31/5 — 5/6
5	68 "	OVAIRE	Radiothérapie Or radio-actif — Ac.ascorbique ; traitement par CPT ; 8/3 — 27/3
6	35 "	col utérin	Cobalt thérapie ; traitement par CPT ; 2/10 — 14/10

TABLEAU RESUMANT SOMMAIREMENT LES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES OBSERVATIONS CITEES

[ ] Traitement par CPT
Période pendant laquelle nous avons effectué nos dosages.

DOSAGE DES 17 CETOSTEROIDES NEUTRES TOTAUX PAR LA METHODE DE HENRY ET THEVENET

Les quantités de 17 cétostéroides neutres totaux retrouvés dans les urines par la méthode HENRY et THEVENET accusent chez cinq malades (1,2, 3,4,5) une augmentation. Nous considérerons :
- la durée de l'augmentation,
- la valeur de cette augmentation.

Durée de l'augmentation de la quantité des 17 CSNT

Nous avions pensé que l'augmentation des quantités de 17 CSNT excrétés par l'urine se maintiendrait durant tout le traitement par le CPT puisque celui-ci fut administré aux malades pendant toute la durée au cours de laquelle se sont effectués nos dosages. Or, nous remarquons en examinant les courbes représentatives de l'élimination des 17 CSNT pages 69-70 que cette augmentation ne se maintient pas en palier dans ces valeurs les plus hautes.

En rapport avec la diurèse, les quantités de 17 CSNT augmentent jusqu'à une certaine valeur puis commencent à diminuer après une période variant de huit jours pour les malades F (5), B (1), De (3) à douze jours pour la malade P (2).

Valeur de l'augmentation des 17 CSNT

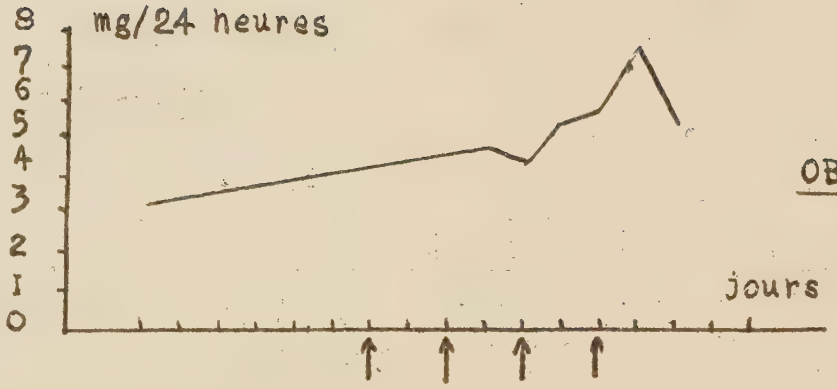
Nous escomptions aussi que les quantités d'androgène retard administrées allaient provoquer une augmentation importante de la quantité des 17 CSNT. Il était en effet logique de penser que après un temps de latence, peut-être variable d'ailleurs, nous noterions une augmentation continue et régulière des 17 CSNT reflétant la libération progressive de l'androgène contenu dans les fortes doses successives de CPT administré. Or, à l'exception d'une seule malade (4) et cela après ovariectomie, les quantités de 17 cétostéroides secrétées par 24 heures, n'ont que très rarement dépassé 10 mg.

Observations sur la séparation des 17 cétostéroides urinaires en trois fractions physiologiquement distinctes. (ages 71, 72, 73).

Les expériences de JAYLE et de ses collaborateurs ont montré (43) que la fraction A contient, pour l'essentiel : les métabolites de la testostérone, on pouvait donc penser que l'administration de testostérone sous forme de cyclopentyl propionate augmenterait prioritairement cette fraction. L'expérience n'a pas confirmé cette façon de voir d'une façon décisive; en effet, de même que les quantités de 17 cétostéroides totaux dosés par la méthode de THEVENET ont augmenté après un certain temps de latence et pour une certaine durée, seulement, la fraction A de JAYLE subit une augmentation comparable dans ses quantités et dans sa durée. L'augmentation de la fraction A n'est pas immédiate, n'est pas d'une importance telle que l'on peut parler d'une récupération valable et enfin n'est que passagère.

OBSERVATION N°1

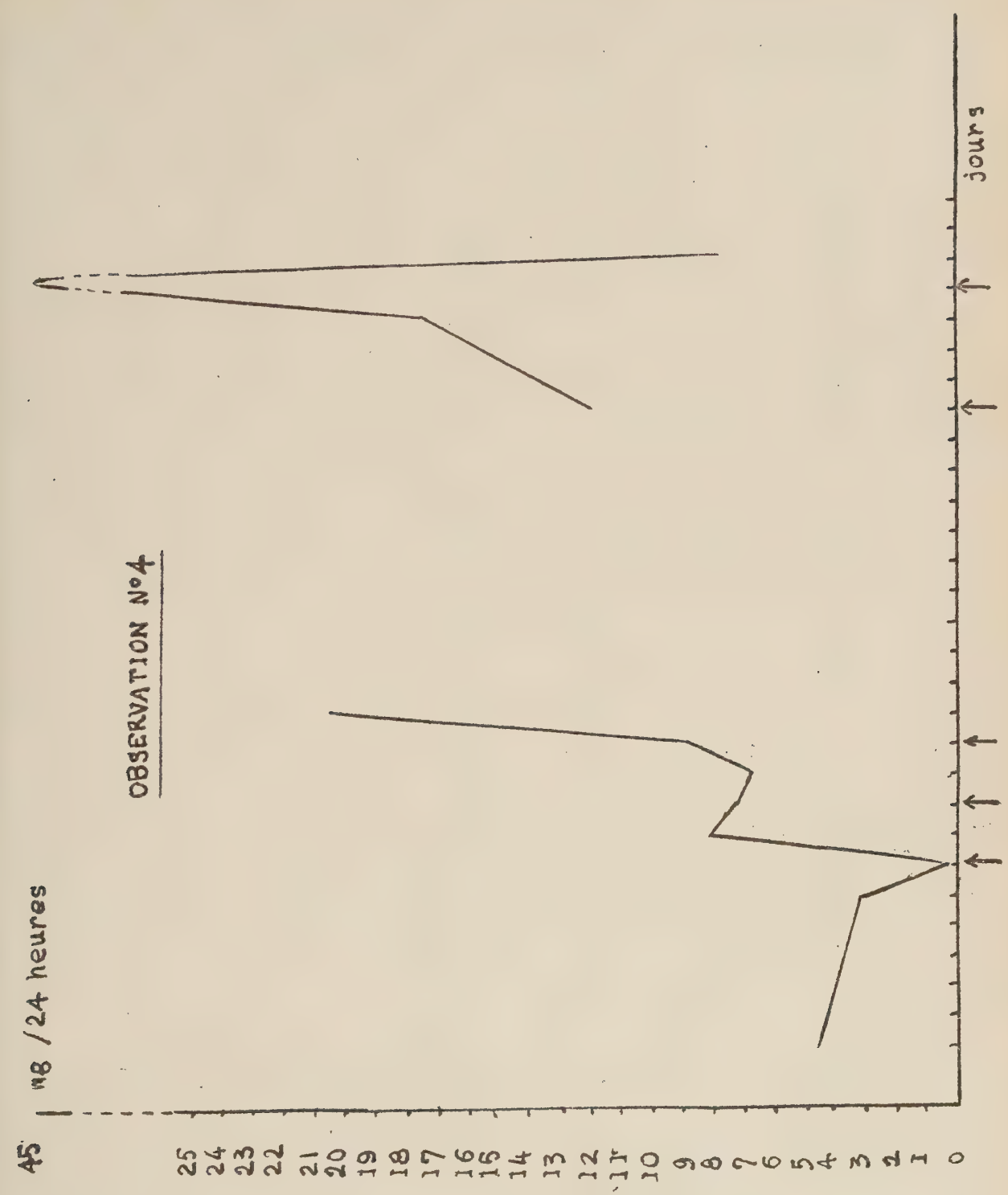
OBSERVATION N°2

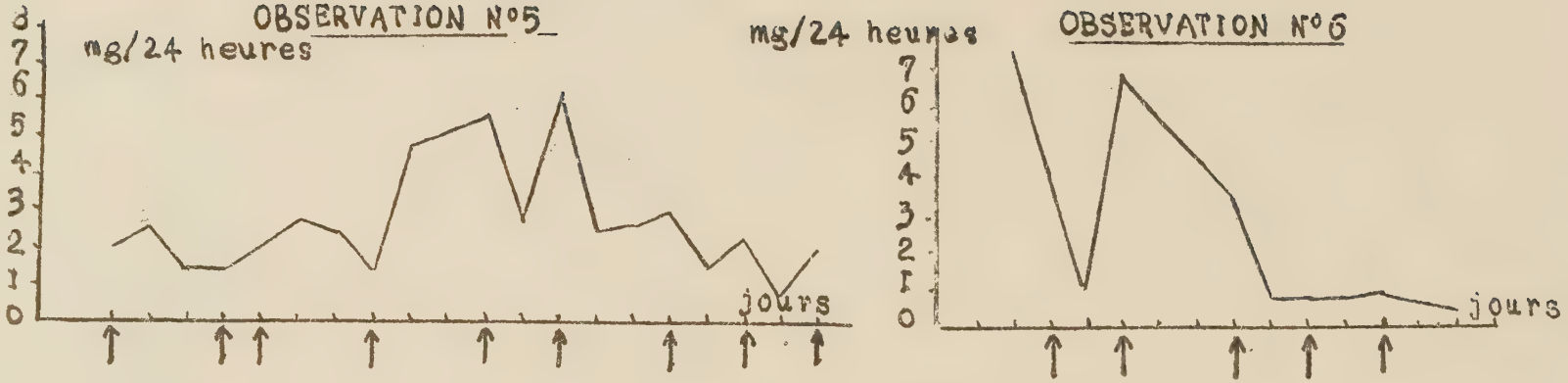


OBSERVATION N°3

Dosage des 17 cétostéroïdes neutres totaux par la méthode de HENRY et THEVENET

↑ injection de CPT


45
mg /24 heures
OBSERVATION N°4
jours
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



Dosage des 17 cétostéroïdes neutres totaux par la méthode de HENRY et THEVENET

↑ Injection de CPT

Nous ne pouvons donc pas conclure que nous avons retrouvé les métabolites de la testostérone dans cette fraction. Les retrouvons-nous dans la fraction L ? Il nous semble aussi impossible de l'entrevoir : la fraction L semble peu influencée dans ses quantités par l'administration de cyclopentylpropionate de testostérone. Chez la malade N° 6, nous trouvons un clocher que nous avons déjà trouvé dans la courbe d'élimination de la fraction A, puis la courbe redescend très rapidement vers des valeurs minimes. Chez les autres malades, il est bien difficile de noter un changement dans l'élimination des stéroïdes représentés par cette fraction.

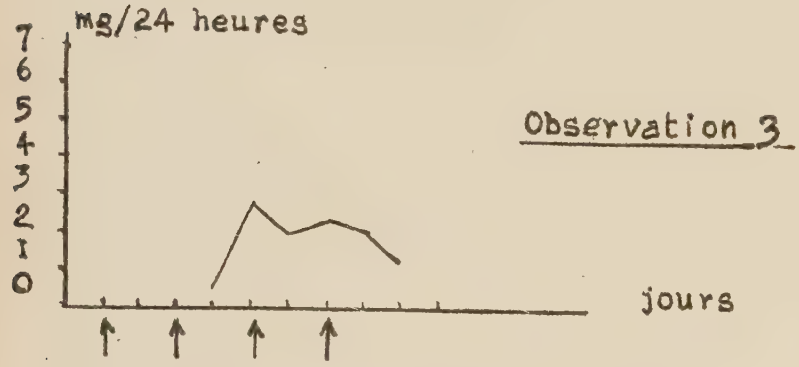
En étudiant les courbes représentatives de l'élimination de la fraction non butylosoluble à pH II (fraction X de JAYLE) nous constatons :
- que l'augmentation reste toujours faible,
- que l'augmentation commence dans tous les cas après un certain laps de temps après la première injection de CPT.
- qu'elle est très brève. Pour JAYLE, cette fraction contiendrait les II oxy 17 cétostéroïdes donc des stéroïdes d'origine surrénalienne. Si donc il y avait aplasie des surrénales à la suite des injections de doses fortes et répétées de l'androgène, il faudrait admettre que cette aplasie ne se produirait qu'après un certain délai. Il est d'ailleurs à remarquer que c'est chez la malade N° 6, malade jeune et ménopausée chez qui les 17 cétostéroïdes totaux avaient pratiquement disparu des urines après le traitement androgénique, que la diminution de la fraction X est la plus nette puisque à partir du neuvième jour, elle est tombée à une valeur voisine de zéro.

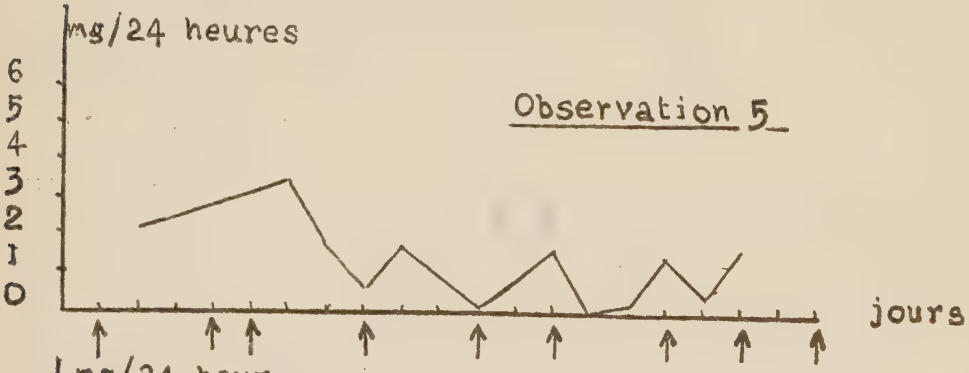
Analyse des rapports des différentes fractions A, L, X, de JAYLE entre elles et par rapport aux 17 CSNT (pages 75,76).

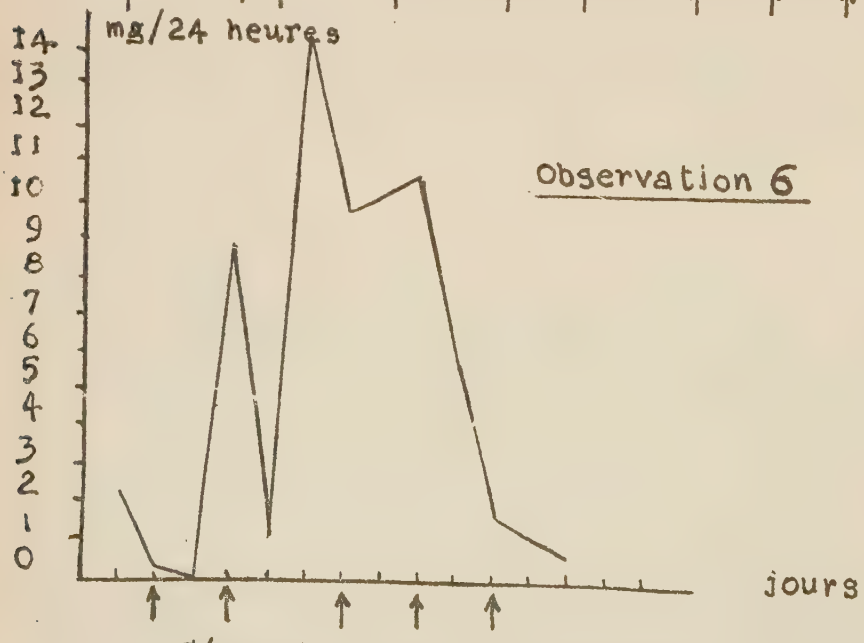
Tous les chiffres que nous citons pour représenter la valeur de l'élimination des 17 CSNT tiennent compte du volume urinaire journalier. Or, pour des raisons pathologiques (épanchements pleuraux ou d'ascite) ou pour des raisons matérielles (pertes d'urine, récoltes incomplètes) ce volume urinaire peut n'être plus représentatif de l'excrétion rénale réelle, normale. Nous avons donc essayé en étudiant les rapports des différentes fractions trouvées par rapport aux 17 CSNT, d'atténuer, toutes choses étant égales d'ailleurs, ces inconvénients.

D'après JAYLE, les 17 cétostéroïdes se répartissent à peu près également dans les trois fractions. Nous devons donc nous attendre si la fraction A représente les métabolites de la testostérone à une rupture d'équilibre entre ses fractions au profit de cette fraction androgénique. En examinant les courbes représentant les pourcentages de ces trois fractions, par rapport aux 17 cétostéroïdes totaux, nous constatons que la fraction A partage souvent mais non simultanément avec la fraction X et plus rarement avec la fraction L la propriété de rompre cet équilibre.

Nous pouvons donc penser comme nous l'avons écrit précédemment que les métabolites retrouvés de la testostérone ne sont pas tous réunis dans cette fraction et que la fraction X non identifiée doit en contenir une partie.



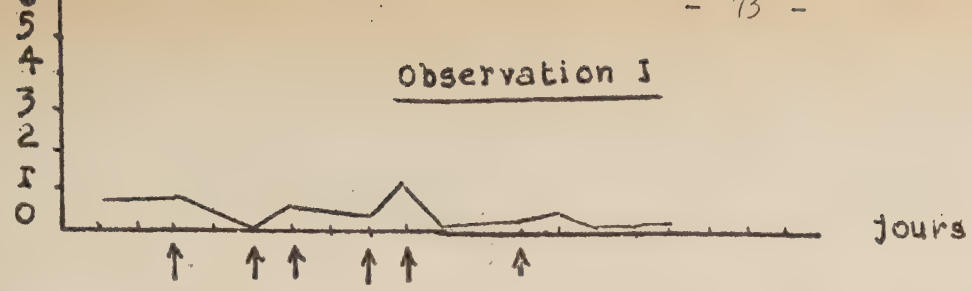


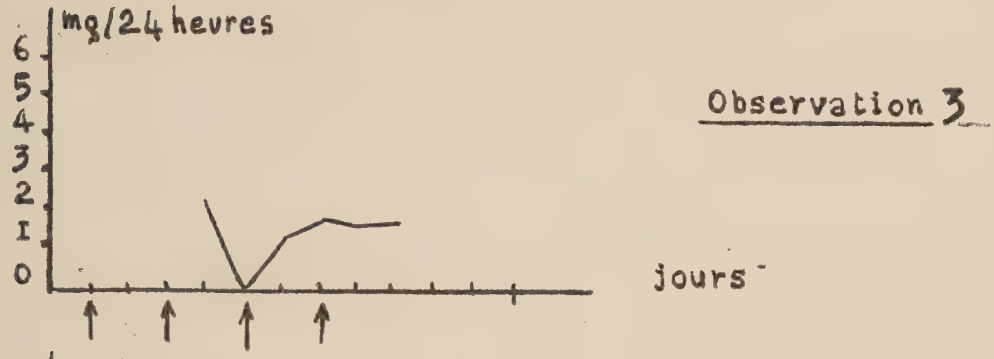


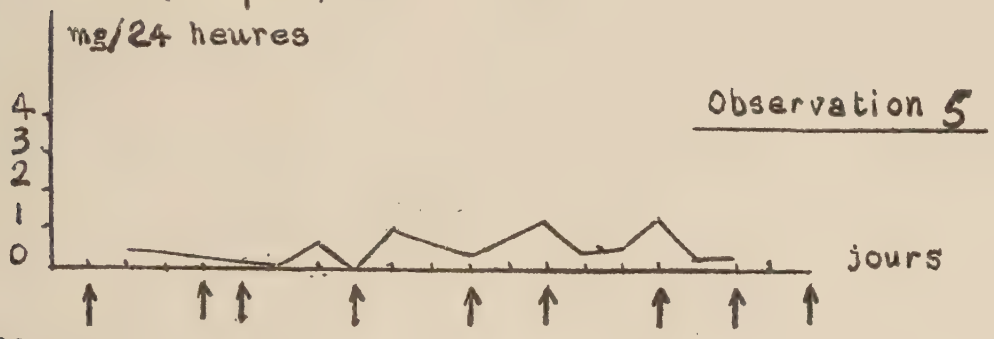
Séparation des 17 CS en trois fractions : méthode de JAYLE

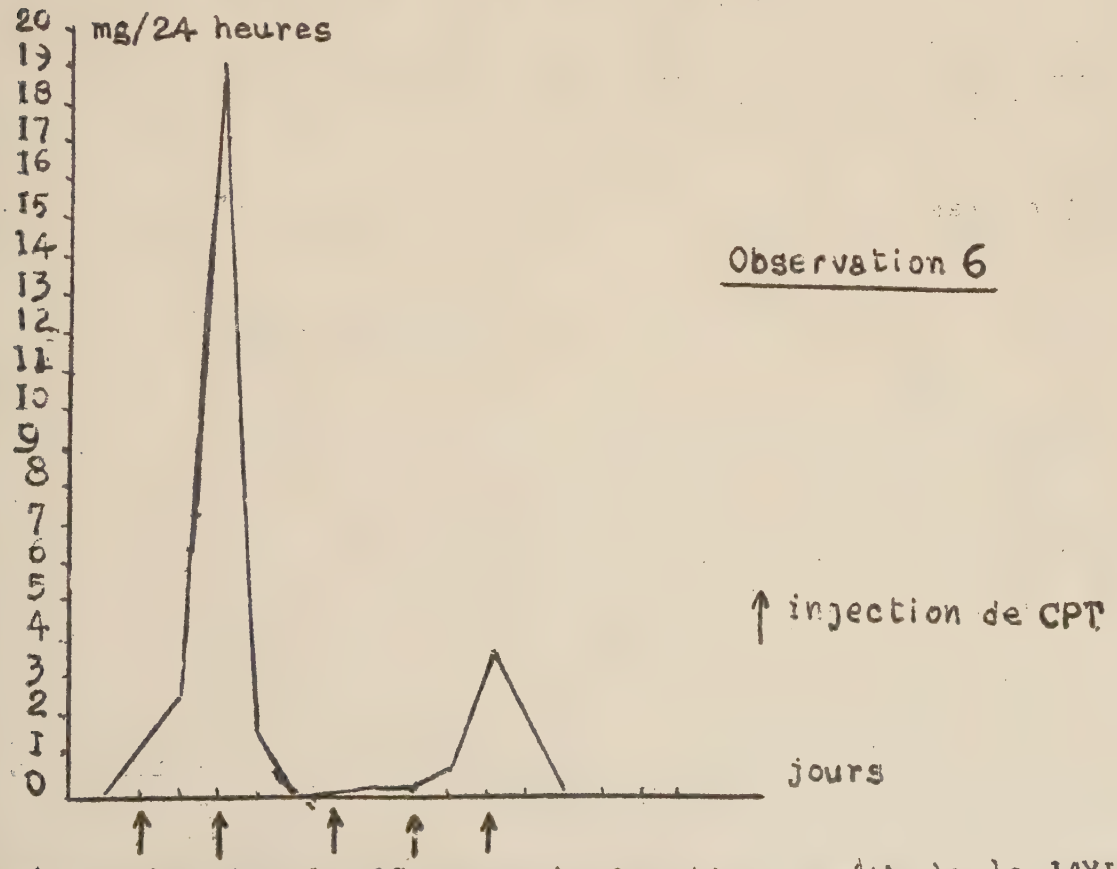
FRACTIONS A des observations I . 3 . 5 . 6

↑ injection de CPT

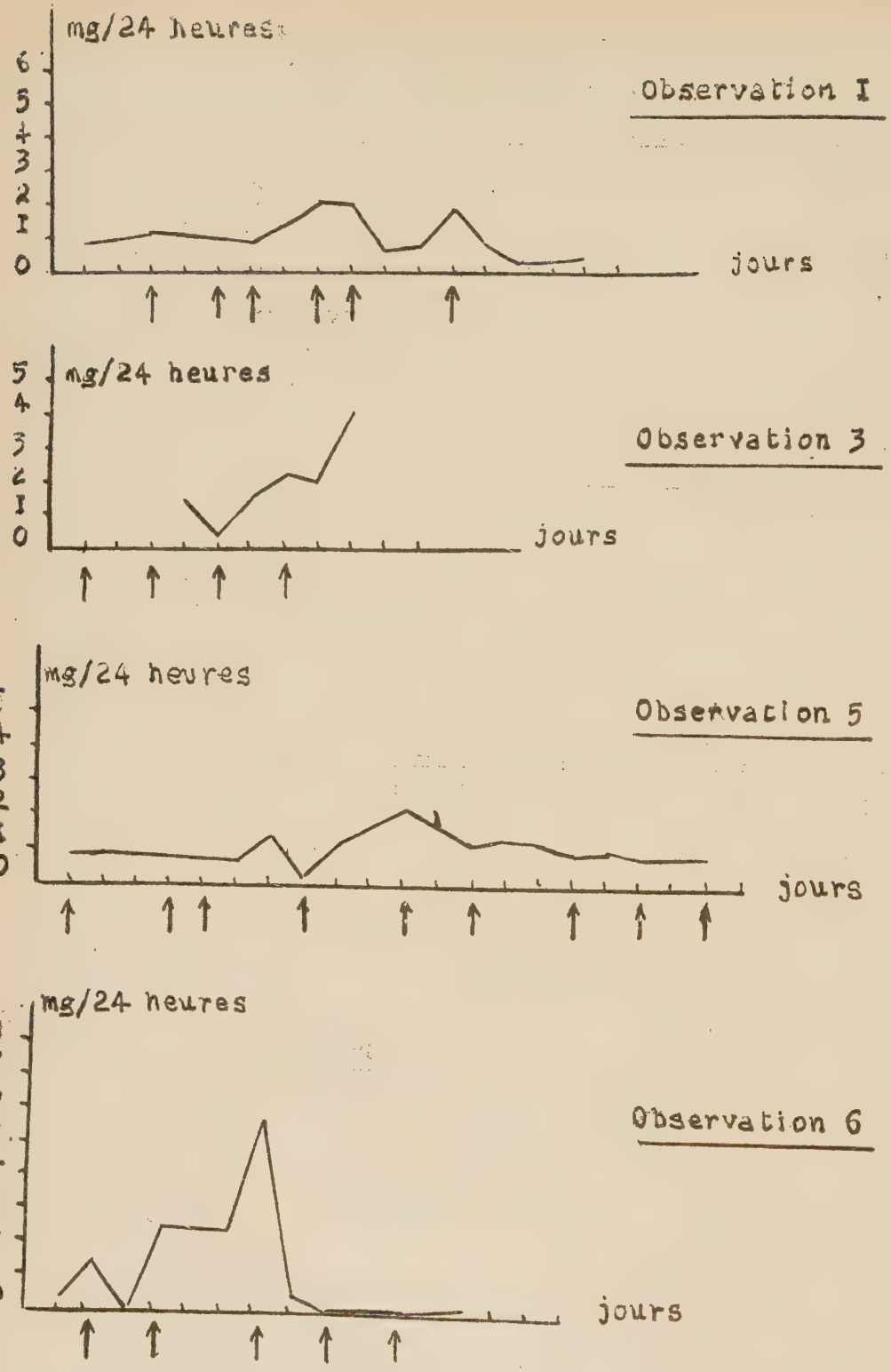








Séparation des 17 CS en trois fractions : méthode de JAYLE
Fractions L des observations 1, 3, 5, 6

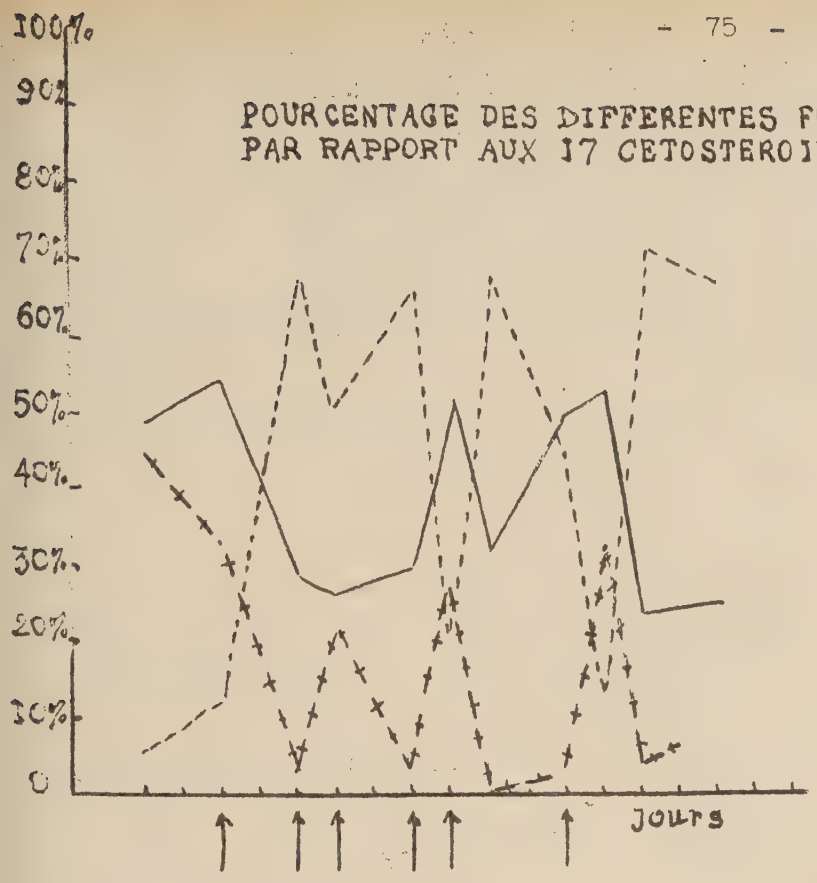


Séparation des 17CS en trois fractions :méthode de JAYLE

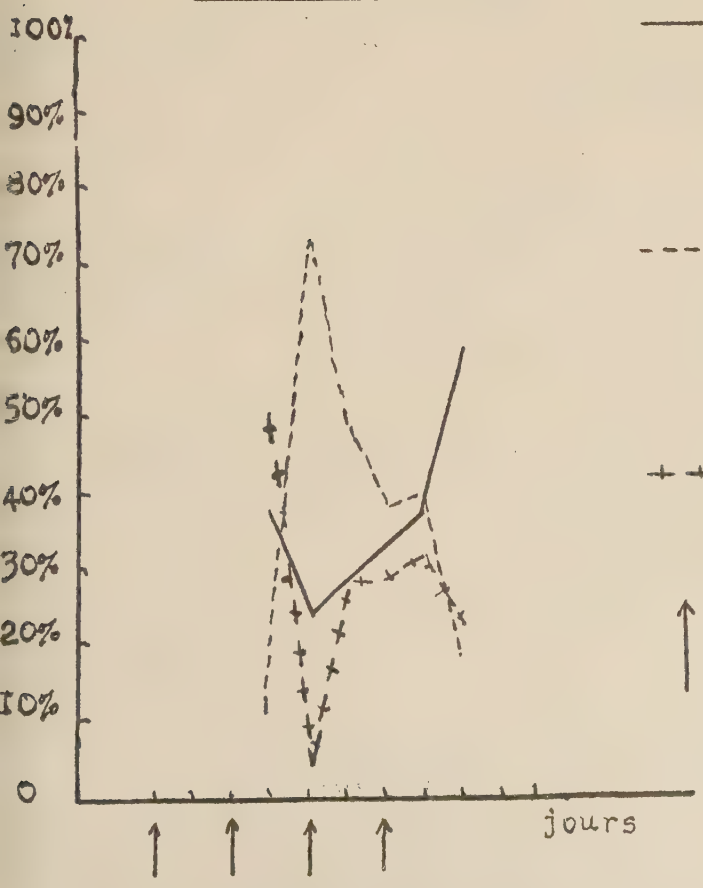
Courbes représentant les fractions X (de JAYLE) des observations 1 , 3 , 5 , 6

↑ injection de CPT

POURCENTAGE DES DIFFERENTES FRACTIONS X, A, L de JAYLE
PAR RAPPORT AUX 17 CETOSTEROIDES NEUTRES TOTAUX



OBSERVATION N° 2



OBSERVATION N°3

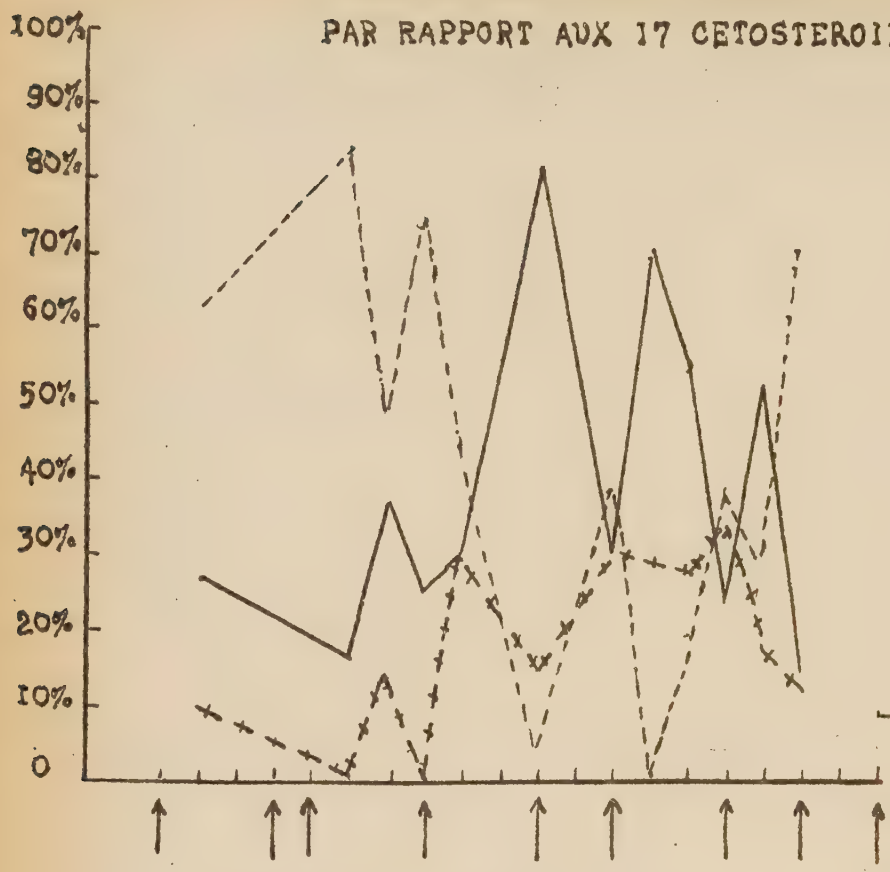
——— Pourcentage de la fraction X

----- Pourcentage de la fraction A

+ + + + Pourcentage de la fraction L

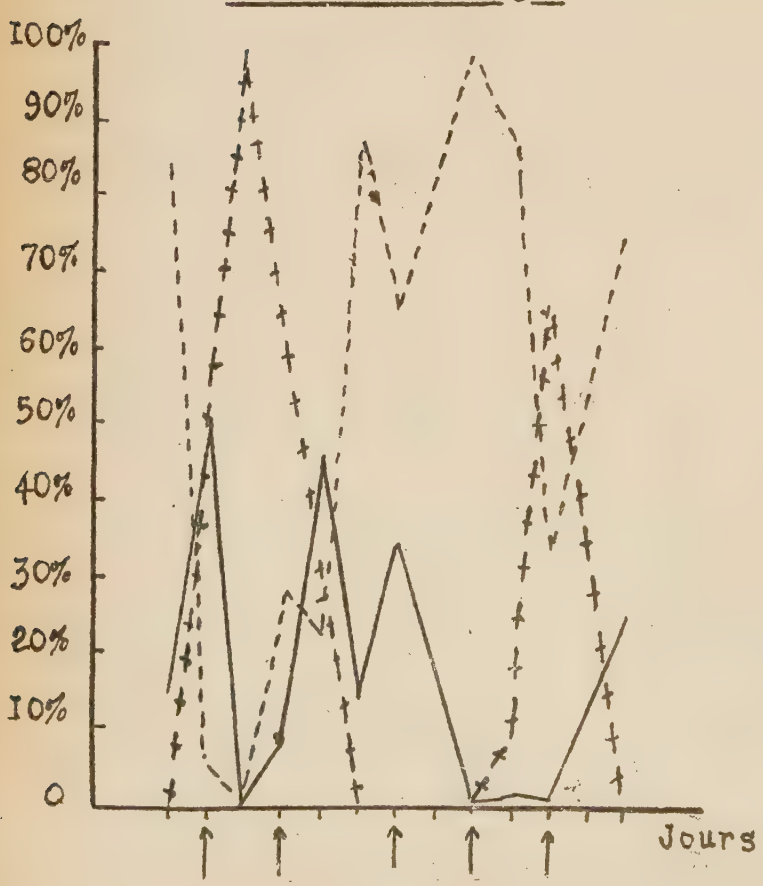
↑ Injection de C P T

POURCENTAGE DES DIFFERENTES FRACTIONS X, A, L DE JAYLE
PAR RAPPORT AUX 17 CETOSTEROIDES NEUTRES TOTAUX



—— Pourcentage de la fr

OBSERVATION N°5

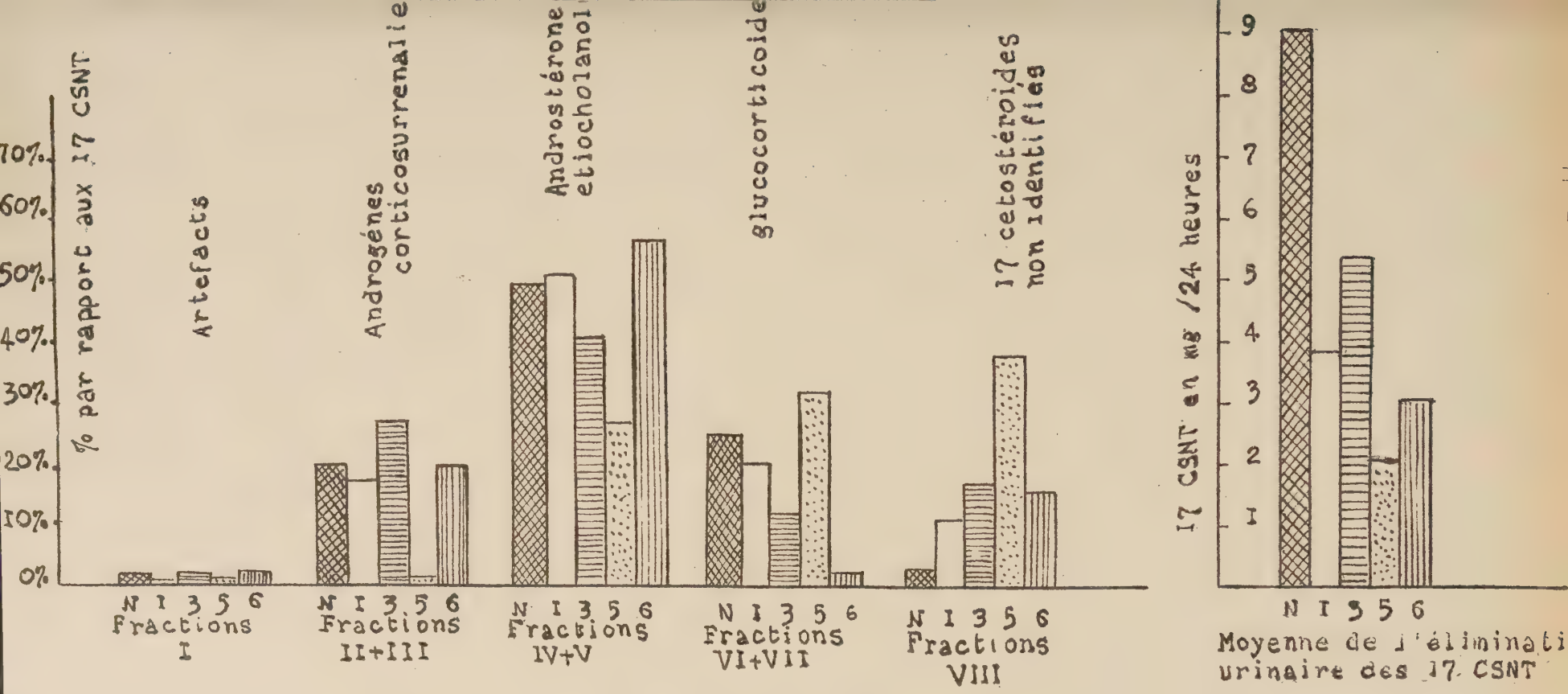


----- Pourcentage de la fr

+ + + Pourcentage de la fr

↑ Injection de C P T

OBSERVATION N° 6



Fractions obtenues à partir d'une urine normale N

Fractions obtenues à partir de l'urine de l'observation I

Fractions obtenues à partir de l'urine de l'observation 3

Fractions obtenues à partir de l'urine de l'observation 5

Fractions obtenues à partir de l'urine de l'observation 6

au cours du traitement par CPT

femme normale

observation I

observation 3

observation 5

observation 6

FRACTIONNEMENT CHROMATOGRAPHIQUE DES 17 CSNT

PAR LA METHODE DE HENRY ET THEVENET

Séparation chromatographique des 17 cétostéroides neutres urinaires par la méthode de HENRY et THEVENET.

La séparation chromatographique des 17 CSNT a été effectuée sur les urines des malades N° 1, N° 3, N° 5 et N° 6. Les quantités des 17 CSNT éliminés par les urines chez ces quatre malades n'ayant pas ou ayant peu augmenté au cours du traitement par le CPT, il ne nous est guère possible de tirer des conclusions des quantités pondérales représentant les diverses fractions séparées par chromatographie. Nous ne pourrons observer que les perturbations éventuelles provoquées par l'administration de l'androgène dans les rapports qu'ont entre elles ces différentes fractions.

Nous avons réuni page 77 les fractions de même origine à côté des fractions considérées comme normales chez la femme.

Sur ce tableau nous pouvons faire les observations suivantes :
- la fraction 1 (artefacts) est analogue dans tous les cas à la fraction normale correspondante. Les fractions II et III représentant les androgènes d'origine surrénalienne sont abaissées chez les malades N° 1 et 5 plus élevées chez la malade N° 3 qui a reçu de l'ACTH, normale chez la malade N° 6.
- Les fractions IV et V qui représentent les métabolites des stéroides androgéniques ne sont élevées que chez la malade N° 6 alors que nous aurions dû constater une augmentation dans tous les cas
- les fractions VI et VII qui représentent les glucocorticoides sont nettement abaissées surtout chez la malade N° 6., excepté chez la malade N°5 exception qui pourrait être due à l'administration d'acide ascorbique qui nous l'avons vu page 19 provoque une augmentation des 17 CS d'origine surrénaliens (17 CS non identifiés).
- la fraction VIII est dans tous les cas nettement augmentée.

Nous avons donc ici une confirmation de nos observations précédentes : l'élimination de l'androgène administré ne provoque qu'une très légère augmentation des 17 CSNT et cette augmentation n'est que très peu le fait des stéroides des fractions IV et V (androstérone et étiochalonolone) comme théoriquement on pouvait le penser.

Par contre dans tous les cas la fraction VIII est retrouvée assez nettement augmentée, alors qu'à l'inverse la moyenne d'élimination urinaire des 17 CSNT est toujours inférieure à la normale : figure page 76.

Pouvons-nous penser que cette augmentation représente certains métabolites stéréoidiques inconnus de la Testostérone ou bien qu'elle révèle une légère modification de structure d'une partie des métabolites connus sous l'influence de certains états pathologiques ou de certaines thérapeutiques ?

Il nous est impossible de le préciser tant que tous les stéroides inconnus de cette fraction VIII n'auront pas été tous identifiés.

Après l'analyse des différents résultats obtenus par les deux méthodes de HENRY et THEVENET et de JAYLE, nous nous trouvons donc en face du problème suivant : l'administration de doses fortes et répétées d'androgène retard (CPT) à des femmes cancéreuses et qui sont souvent soumises à d'autres thérapeutiques (tableau page 67) n'entraîne en général qu'une très faible augmentation des 17 CSNT urinaires à l'exception de la malade N° 4 chez laquelle l'augmentation est importante après ovariectomie et de la malade N° 6 chez laquelle on constate une diminution de cette excrétion.

De plus cette légère et irrégulière augmentation ne peut être attribuée à l'une ou à l'autre des trois fractions obtenues par la méthode de JAYLE.

Ces résultats nous conduisent à faire différentes constatations et à soulever certaines hypothèses.

- La première constatation à laquelle nous sommes arrivés à la suite de notre travail est celle de la perte des stéroïdes au cours des dosages chimiques que nous avons utilisés. Nous pensons avec MIGEON (59) que, quelque soit d'ailleurs le procédé d'analyse chimique utilisé, la récupération des stéroïdes n'est jamais totale. L'hydrolyse, l'extraction provoquent des destructions partielles. MIGEON et ses collaborateurs ont montré que le taux d'un stéroïde retrouvé par voies chimiques est bien inférieur à celui que laissent entrevoir les mesures de radioactivité comme le prouverait la présence dans l'urine de corps radioactifs non hydrolysables et solubles dans l'eau, à la suite d'administration de Cortisol marqué (4 C-14).

Cependant les méthodes de dosages ne peuvent expliquer à elles seules la disparition importante des métabolites de la testostérone comme nous l'avons constaté au cours de notre travail. Nous empruntons à PINCUS (63) une deuxième explication.

La Testostérone et la $\Delta 4$ androstènedione peuvent être considérées comme étant des androgènes du testicule pouvant se transformer l'un en l'autre. Les transformations tissulaires et les produits urinaires de leur métabolisme ont été indiqués sur le tableau page . Les transformations tissulaires sont bien définies et leurs métabolites urinaires, androstérone et étiocholanolone sont bien connus. Or, dans le cas de ces deux androgènes 40 % de ces corps échappent au bilan le plus soigneusement établi : des expériences faites avec de la testostérone isotopique par BARRY (5) ont montré que la destruction du noyau A peut être considéré comme négligeable chez la souris; chez l'homme, GALLAGHER (30) a montré au moyen d'androstérone et d'étiocholanolone radioactive que 25 % seulement de l'androstérone et 50 % de l'étiocholanolone administrées sont retrouvés dans les urines de 24 heures et que ces corps ne se retrouvent pas dans les fécés. Ces produits terminaux du métabolisme de la testostérone et de l'androstènedione sont donc sans doute à leur tour dégradés en métabolites inconnus chez l'homme.

---

(59) MIGEON C.J. J. Clin.Endocr. and Metabol. 16, 1137-1150, 1956.
(63) PINCUS G. Actualités Biochimiques, 19, 1955.
(5) BARRY M.C. Endocrinol. 50, 587-599, 1952.
(30) GALLAGHER T.F. Recent Progress in hormones res. 6, 131, 1951.

Une revue des travaux consacrés au traitement du cancer par les androgènes nous apprend que dès 1952, NATHANSON, ENGEL et KELEY (60) avaient trouvé chez deux femmes cancéreuses traitées par les androgènes une augmentation de l'excrétion urinaire de la folliculine. Pour ces auteurs la présence d'oestrogène pouvait s'expliquer soit par stimulation provoquée par l'androgène, soit à partir d'autres précurseurs, soit par déméthylation et aromatisation des stéroides en C 19. DORFMAN et UNGAR dans leur étude sur le métabolisme des stéroides (25) estiment que la transformation de certains androgènes en oestrogènes est possible et ils font une étude très détaillée de cette question sur le plan expérimental. De leur côté, GOMEZ et BOTELLA (31) inclinent à penser aussi en étudiant le métabolisme du propionate de testostérone administré à une femme en bonne santé au cours du cycle menstruel que l'action sur les organes femelles des androgènes pourrait être due outre leur antagonisme avec les oestrogènes à leur transformation en hormone lutéinique.

D'autre part LAIRD et WEST (50) lors de l'exacerbation du cancer du sein après administration d'androgène pensent qu'il peut y avoir une transformation de l'androgène en oestrogènes.

WEST et DAMAST (79) ont retrouvé dans l'urine de deux femmes ovariectomisées et adrenalectomisées de l'oestrone et du 17 β oestradiol après injection de testostérone alors qu'ils n'en retrouvent pas s'il n'y a pas eu administration de testostérone. Enfin BERNHEIM et STORA (8) ont montré une augmentation de la folliculine urinaire chez deux femmes ayant reçu un traitement prolongé de testostérone.

L'explication de la faible augmentation de l'élimination des 17 CSNT que nous avons constaté pourrait donc se trouver peut-être aussi dans cette transformation des androgènes administrés en oestrogènes dont les métabolites échappent à nos investigations.

Nous avons cherché aussi une explication à la faible augmentation de l'élimination urinaire des 17 CSNT après administration d'androgène retard à fortes doses dans l'action des autres thérapeutiques qui ont été appliquées antérieurement ou simultanément au traitement androgénique.

Il ne semble pas à priori que la radiothérapie ait une action immédiate et importante sur le métabolisme des stéroides : en effet l'augmentation la plus importante et la plus durable de l'excrétion des 17 CSNT se rencontre chez la malade N° 2 dont le traitement androgénique a été accompagné constamment d'un traitement radiothérapique. Par contre la cobalt thérapie appliquée à la malade N° 6 est concommitante d'un abaissement important et régulier de l'excrétion des 17 CSNT. S'agit-il d'une altération dûe à cette thérapeutique de la sécrétion corticosurrénalienne comme semble le montrer l'abaissement important des fractions VI et VII stéroidique obtenues par chromatographie (page 77) ou d'une modification du métabolisme des stéroides dûe aussi à cette même thérapeutique, il nous est difficile de le préciser.

---

(60) NATHANSON I.T. et coll. J. Clin. Endocr. 12, 1173-1186, 1952.
(25) DORFMAN R.I., UNGAR F. Metabolism of steroids hormones, 1952.
(31) GOMEZ V.D. BOTELLA L. Arch. Medi. Exptl. Madrid, 16, 51-74, 1953.
(50) LAIRD W.P WEST C. J. Am. Med. Ass. 161, 127-131, 1956.
(79) WEST C. DAMAST B.L. J. Biol. Chem. 218, 409-418, 1956.
(8) BERNHEIM L. STORA C. Ann. Endocr. 16, 518-523, 1955.

Le traitement cortisonique semble avoir eu une influence sur l'excrétion des 17 CSNT chez la malade N° 1.

En effet l'augmentation due aux métabolites de l'androgène retard administré ne semble plus suffisante pour compenser la diminution due à l'action de la cortisone sur la surrénale. La séparation chromatographique effectuée sur les urines au moment où l'excrétion des 17 CSNT commence à diminuer met d'ailleurs en évidence une diminution des fractions II, III, VI et VII d'origine corticosurrénalienne.

Après avoir soulevé toutes ces différentes hypothèses, nous pensons que les problèmes multiples auxquels nous nous sommes heurtés ne pourront être résolus que lorsque les processus métaboliques auxquels participent les stéroides chez l'homme et chez l'animal auront été explorés dans leurs moindres détails.

Troisième Partie

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'élimination urinaire d'un androgène retard, le CYCLOPENTYLPROPIONATE DE TESTOSTERONE, lorsqu'il a été employé à doses fortes et répétées dans le traitement chez la femme de quatre cas de cancer du sein, d'un cas de cancer de l'ovaire et un cas de cancer du col utérin.

L'élimination urinaire étudiée a été limitée à celles des 17 cétostéroides neutres qui ont été dosés par la méthode de HENRY et THEVENET, séparés en trois fractions physiologiquement distinctes par la méthode de JAYLE et BEAULIEU, fractionnés chromatographiquement par la méthode de HENRY et THEVENET.

L'hormone retard était administrée par injection intramusculaire à raison de 100 mg trois fois par semaine.

1°) L'excrétion des 17 cétostéroides neutres urinaires n'est pas en relation directe avec les doses d'hormone injectée.
Le rapport établi entre les quantités de 17 cétostéroides neutres urinaires dosés et les quantités d'hormone injectée est le plus souvent inférieure à 21 %.

2°) La fraction A de JAYLE et les fractions IV et V obtenues par la méthode chromatographique de HENRY et THEVENET qui contiennent les métabolites les plus importants de la testostérone (androstérone et étiocholanolone) n'ont pas augmenté d'une façon régulière et spécifique.

3°) Il a cependant été observé une augmentation importante de l'excrétion des 17 cétostéroides neutres urinaires chez une malade ayant subi une ovariectomie alors que cette augmentation ne s'est pas produite au cours de la période précédant cette opération.

En sens inverse, on observe une diminution constante et régulière de l'élimination des 17 cétostéroides chez une malade jeune, non ménopausée, accompagnée d'une diminution de la diurèse.

Ces deux dernières observations semblent permettre de soulever l'hypothèse du rôle de l'ovaire dans le métabolisme des stéroides androgéniques.

4°) La fraction VIII obtenue par chromatographie suivant la méthode de HENRY et THEVENET et représentant les 17 cétostéroides urinaires non identifiés a été retrouvée constamment augmentée sans qu'une explication précise puisse être avancée

5°) De toutes ces observations nous pouvons conclure qu'il ne nous a pas été possible d'atteindre qualitativement et quantitativement les produits du métabolisme du Cyclopentylpropionate de testostérone au cours de son usage dans le traitement du cancer chez la femme au moyen des dosages chimiques des 17 cétostéroides neutres urinaires.

Cette impossibilité est due à notre avis aux très nombreuses perturbations causées par l'état des malades et surtout par la connaissance encore très imparfaite du métabolisme des stéroides dans l'organisme humain.

Mais cette lacune telle qu'elle ressort du dosage des métabolites urinaires du Cyclopentylpropionate de testostérone invite à soulever plusieurs hypothèses que nous n'avons pu encore soumettre à l'investigation :

la voie urinaire est-elle la seule voie d'élimination, les voies biliaires puis intestinales ne pourraient-elles pas être empruntées par ces produits d'élimination ?

Au cours de son passage dans l'organisme le Cyclopentylpropionate de testostérone ne subit-il pas de transformation telle que ses dérivés échappent à nos investigations ?

Nous pensons que ces quelques observations qui nous ont permis par des dosages longs et délicats de soulever le voile des interactions hormonales au cours de thérapeutiques androgéniques de néoplasmes essentiellement féminins, introduisent dans un renouveau l'intérêt du métabolisme de ces stéroides hautement différenciés.

Le Président de la Thèse :
Monsieur le Professeur CHAMBON

VU et permis d'imprimer
Lyon, le 2 Mars 1960

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université,
André ALLIX

VU, le Doyen : H. HERMANN

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBEAUX-FERNET M.
Les 17 cétostéroides neutres urinaires
Année Endocrinologique IX, 172 Masson 1957.

2 - ALBEAUX-FERNET M, BELLOT L., BREAUT P., DERIBEUX J., GELINET M. ZARAH Ch.
L'effondrement des 17 cétostéroides urinaires et l'intérêt de la testostérone dans la cirrhose bronzée.
Année Endocrinologique III, 150-151, Masson 1951

3 - ALBEAUX-FERNET M., BUGART P., ROMANI J.D.
Etude de l'élimination des corticoides urinaires au cours des états de fatigue chronique
Ann. d'Endocr. 17,220-35, 1956

4 - ALBEAUX-FERNET M., FRANCKSON J.R.M.
Contribution à l'étude du métabolisme des hormones stéroides chez l'homme atteint d'affection hépatique. Epreuve de surcharge et clearance androgénique.
Ann. Endocr. 13, 35, 1952

5 - BARRY M.C., EIDINOFF M.L. DOBRINER K., GALLAGHER T.F.
The fate of C 14 Testostérone and C 14 progesterone in mice and rats.
Endocrinol. 50, 587-599, 1952

6 - BEIERWALTER W.H., BISHOP R.C.
17 KETOSTEROID AND PITUITARY FOLLICLE STIMULATING HORMONE EXCRETION IN MYXEDEMA, BEFORE AND DURING TREATMENT WITH THYROXIN.
J. Clin. Endocr. 14, 928-38, 1954

7 - BENNET E.V. MOORE E.D.
The effect of surgicaltrauma and exogenes hormones therapy on the urinary excretion of 17 ketosteroids.
Surg. Forum Proc. 37 TH Congr. Ann. Coll. Surgeon 551-556 1951

8 - BERNHEIM L. STORA C.
Transformation des androgènes en oestrogènes chez la femme castrée pendant un traitement prolongé de testostérone et de androstanediol.
Ann. Endocrinol. 16, 518-523, 1955

9 - BIRKE G. FRANKSSON C. PLANTIN L.O.
Excretion pattern of 17 ketosteroids and corticoids in surgical stress.
Acta. Chir. Scand. 109, 129-149, 1955

10 - BITMAN J. COHEN S.L.
Hydrolysis of urinary conjugated 17 ketosteroids by acetate buffer - J. Biol. Chem. 351, 1951

11 - BOULANGER P. OSTEUX R.
PATHOLOGIE CHIMIQUE (POLONOVSKI) 1952
Biochimie du cancer, page 665

12 - BRADY R.O.
Biosynthesis of radioactive testosterone in vitro
J. Biol. Chem. 193, 145, 1951

13 - CALLOW N.H. CALLOW R.K. EMMENS C.W.
Colorimetric determination of substances containing the grouping CH2-CO in urine extracts as an indication of androgen content.
Biochem. J. 32, 1312-1331, 1938

14 - CALLOW R.
The effects of the administration of testosterone propionate on the urinary excretion of coumpound allied of the steroid hormones.
J. Endocrinol. 1, 69, 1939

15 - COMMONS R.R.
Testosterone cyclopentyl propionate effects on neutral 17 ketosteroid excretion in normal men
West J. Surg. 61, 701-702, 1953

16 - COPEMAN W. and coll.
Brit. Med. J. I, 397, 1952
in POND M.H. Acta Endocrinol. 19, 1-7, 1955.

17 - CRISPEL and coll. compraison of anabolic effects of testoserone cyclopentyl propionate with Testosterone propionate
Metabolism 3, 78-89, 1954.

18 - DANBY M.
Formation and destruction of male hormone by surviving organs.
Endocrinol. 27, 236, 1940

19 - DAVIS M. HULIT B.C.
Changes in circulation eosinophils in women during the menstrual cycle and reproduction.
J. of Clin. Endocrin. 9, 714-724, 1949

20 - DINGEMANSE E. HUIS IN'T VELD L.G. DE LAAT H.M.
J. Clin. Endocrinol. 6, 535, 1946.

21 - DOBRINER K. LIEBERMAN S. RHOADS C.P.
Studies in steroid metabolism
I : methods for the isolation and quantitative estimation of neutral steroids present in human urine
J. Biol. Chem. 195, 241-261, 1952

22 - DOBRINER K. LIEBERMAN S. RHOADS C.P. JONES R.N. WILLIAM V.Z, BARNES R.B.
Studies in steroids metabolism
III : the application of infra red spectometry to the fractionnation of urinary ketosteroids
J. Biol. Chem. 172, 297-311, 1948

23 - DODECK et coll.
Intrapartum initiation of lactation control with a long acting androgen.
J.A. MA 154, 309-311, 1954

24 - DOLKART R.E. TOROK E. STEPHEN L.
Quart. Bull. Northwestern Uni.Med. School. 28 241-245, 1954

25 - DORFMAN R.I. UNGAR F.
Metabolism of steroids hormones. Burgess Publishing Minneapolis 1953

26 - ENGSTROM W.W. MUNSON P.L.
Studies on the metabolism of testosterone in normal women in different phases of the menstrual cycle.
J. of Clin. Endocrinol. 11, 427-433, 1951

27 - FISHMAN W.H. SIE H.G.
Formation of testosterone glucuronide by suring liver slices
J. Biol. Chem. 218, 335-343, 1956.

28 - FRANCKSON J.R.M. ROBERT J. BERTON J. ALBEAUX-FERNET M.
Etude de l'élimination urinaire des 17 cetostéroides chez les hépatiques
Sem. Hôp. Paris 29, 941-946, 1953

29 - GALLAGHER T.F. BRADLOW H.L. and coll.
Recent Progress in hormone res. 9, 411, 1954 (82)
in PINCUS G. Aspect du métabolisme des stéroides hormonaux
Actualités biochimiques 19, 1955.

30 - GALLAGHER T.F. FUKUSHIMA D.K., BARRY M.C. DOBRINER K.
Recent Progress in hormones res. 6, 131, 1951
in PINCUS G. Aspect du metabolisme des stéroides hormonaux
Actualités Biochimiques 19, 1955.

31 - GOMEZ D.V. BOTELLA L.
The intermediary metabolism of androgens in normal women, and a hypothesis on its physiological significance and mechanism of action.
Arch. Medi. Exptl. Madrid 16, 51-74, 1953.

32 - GUIBERT R.
Hormones and development of mammary cancer
Sem. Med. Buenos Aires I, 41-47, 1955

33 - HAMBURGER C.
Testosterone treatment and 17 ketosteroid excretion
IV : administration of the testosterone cyclopentylpropionate, testosterone furanate, and testosterone oenanthate.
Acta Endocrinol. 22, 379-389, 1956.

34 - HAMBURGER C.- Six years daily 17 ketosteroids determination in one subject seasonal variations and independance of urine.
Acta Endocrinol. 17, 116- 127, 1954

35 - HAMBURGER C. BIRKET SMITH E. KAAE S.
Testosterone treatment and 17 ketosteroid excretion :
III : comparison of the time of absorption and excretion of the testosterone propionate, testosterone isobutyrate and testosterone N valerate.
Acta Endocrinol. 9, 79-98, 1952

36 - HEARD R.D.H. The hormones 1, 549, 1948.
in PINCUS G. Aspect du metabolisme des steroides hormonaux
Actualités Biochimiques 19, 1955.

37 - HENRY R. Communication personnelle

38 - HENRY R. THEVENET M.
Dosage des 17 cétostéroides neutres totaux Etude de la réaction de ZIMMERMANN-CAHEN et SALTER. Mise au point d'une technique rapide.
Bull. Soc. Chim. Biol. 33, 1617-1634, 1951

39 - HENRY R. THEVENET M.
Action du suc digestif d'Hélix Pomatia sur les différents stéroides conjugués urinaires.
Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 886, 1952

40 - HENRY R. THEVENET M.
Technique rapide de chromatographie des 17 cétostéroides neutres.
Ann. Biol. Clin. Jan-Févr. 65, 1954,

41 - HUIS IN'T VELD L.G.
Les 17 cétostéroides neutres dans l'urine;leur signification pour le diagnostic clinique.
Exposés de Biochimie Médicale 18° série, 17 1956

42 - JAYLE M.F.
Elimination des stéroides urinaires au cours du cycle menstruel.
Soc. de Biol. 8 juillet 1950

43 - JAYLE M.F. BEAULIEU E.E.
Fractionnement des 17 cétostéroides neutres urinaires en trois catégories physiologiquement distinctes.
Bull. Soc. Chim.Biol. 34, 1200-1212, 1952

44 - JAYLE M.F. CREPY O.
Evaluation des 3α et des 3β stéroides neutres. Spécificité de leur conjugaison hépatique.
Ann. Endocrin. 14, 74-77, 1953

45 - JAYLE M.F. BRET J.
Elimination des steroides urinaires dans l'hypertension au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de l'amenorrhée.
Ann. d'Endocrin. 9, 390-395, 1948,

46 - KELLER N. BOHN H.
Influence de l'administration de vitamine C sur l'élimination urinaires des 17 cétostéroides.
Acta Endocrin. 7, 221-223, 1952

47 - KELLIE A E, WADE A P.
The analysis of urinary of urinary 17 oxosteroids by gradient elution.
Biochem. J., 66, 196, 1957.

48 - KENIGSBERG S. Mc GAWACK Th.
The excretion of 17 ketosteroids : normal values in relation to ages and sex.
J. Clin. Endocr. 9, 426, 1949

49 - LANDAU R.L. KNOWTON K. ANDERSON D. and coll.
The effect of starvation on urinary 17 ketosteroid excretion.
J. Clin. Endocrin. 8, 135-150, 1948

50 - LAIRD W.P. WEST C.
Androgen induced exacerbation of the breast cancer measured by calcium excretion. Conversion of androgen to estrogen as a possible undrelying mechanism.
J. Am. Med. Assoc. 161, 127-131, 1956

51 - LLOYD C. FREDERICH M.D.
Testosterone cyclopentyl propionate long acting androgen.
J. of Clin. Endocrin. July 1951, 727, 1951

52 - LOMBARDO M.E. HUDSON P.B. YANDEL F.
J. Biol. Chem. 220, 699-711 1956
in REVOL A. Revue Lyonnaise de Medecine VII, N° 8, 1956.

53 - MARAILEI and coll.
Influence du cyclopentyl propionate de testosterone sur l'activité de l'adenosine triphosphate dans le coeur et sur le poids des rats mâles castrés.
Sperimentale 26, 1954

54 - MARCHESONI M.
Excretion of urinary catabolites of testosterone cyclopentylpropionate in women
Minerva Gynecol. 6, 118-120, 1954

55 - MAURER H.J. MENSE G.
Biochemical and biological action of ionizing radiation
Strahlentherapie 96, 86-89, 1955

56 - MASON H.L. ENGSTROM W.W.
Physiol. Rev. 30, 13, 1950
in PINCUS G. Actualités Biochimiques, 19, 1955.

57 - MIESCHER K. FISCHER W.H. TSCHOPP E.
Uber die virkung einiger enolester des testosterons.
Biochem. Ztschr. 300, 14-27, 1938

58 - MIESCHER K. KAGI H.
Weitere untersuchungen uber die wirkungsverstarkung mannlicher sexualhormone durch veresterung.
Biochem. Ztschr. 294, 39-60, 1937,

59 - MIGEON C.J. SANDBERG A.A. DECKER H.A. SMITH D.F. PAUL A.C. SAMUELS L.T.
Metabolism of 4 C 14 cortisol in man and rates. Body distribution of conjugation.
J. Clin. Endocrin. and Metabol. 16, 1137-50, 1956

60 - NATHANSON I.T. LEWIS L. ENGEL P.D. KELLEY R.H.
The effect of androgens on the urinary excretion of ketosteroids nonketonic alcohols and estrogens.
J. Clin. Endocrin. 12, 1173-1186, 1952

61 - OTT A. KUIZENGA M. LYSTER S. JOHNSON B.
Testostérone β cyclopentylpropionate a new long acting androgen.
J. of Clin. Endocrin. 12, 15, 1952

62 - PERRINI M. ZACCO M.
Chromatographic fractionnation of urinary 17 ketosteroids in neoplasia.
Folia Endocr. (Pisa) 8, 231-237, 1955

63 - PINCUS G.
Aspect du metabolisme des steroides hormonaux
Actualités biochimiques 19, 1955

64 - POND M.H.
The effect of cortitrophin and cortison on neutral 27 ketosteroid metabolism as demontred by microchromatic fractionnation of urinary extracts from twelve treated patients.
Acta Endocrinol. 19, 1-7, 1955

65 - RABALD E. DIETRICH H.
Herstellung von testosterunglucosid
Ztschr. Physiol. Chem. 259, 251-252, 1939

66 - REVOL A.
La sécrétion corticosurrénalienne (biogénèse et métabolisme intermédiaire des corticostéroides)
Revue Lyonnaise de Médecine, VII, N° 8, 30 avril 1958,

67 - REVOL A., BURLET J.M., TISSOT A., PUTELAT R., BADINAND A., GUINET P.
Le dosage des 17 alpha-hydroxycorticostéroides urinaires par la méthode de NORYMBERSKI.
Revue Lyonnaise de Médecine, VIII, N° 14, 949-968, 1959.

68 - RIVA L.
17 ketosteroids and estrogens in hegins tumors of female mammary gland.
Sett. Med. 42, 359-362, 1954

69 - RUZICKA L. WETTSTEIN A
Sexual hormone : XVI : Uber einige ester des testosterons und der androsteronreihe.
Helvet. Chim. Acta 19, 1141-1146, 1936

70 - SAKANATO et coll.
Prolongation et potentialisation des effets anaboliques et androgéniques des stéroides mâles.
Proc. Of the Soc. for exp. Biol. and Med. New York 76, 1951

71 - SAMUELS L.T. WEST C.D.
The intermediary metabolism of the non-benzenoid steroid hormones.
Vitamins and Hormones 10, 251-295, 1952

72 - SAVARD K.
Paper partition chromatography of C 19 and C 21 ketosteroids.
J. Biol. Chem. 202, 457-477, 1953.

73 - SAVARD K. DORFMAN R.I. POUTASSE E.
Biogenesis of androgens in the human testis.
J. Clin. Endocr. 12, 935, 1952

74 - SCHNEIDER J.J. LEWHART M.L.
Enzymatic synthesis of steroid sulfates
J. Biol. Chem. 222, 787-794, 1956

75 - SENDRAIL H. GLEIZEZ L. JEAN-JEAN C.
Fractionnement des 17 cetostéroides urinaires pendant la période prémenstruelle.
Ann. d'Endocrinol. 16, 582-584, 1955

76 - SIEVERT C. PUCK A.
Fractionnal determination of 17 ketosteroids and corticoids in the urine of cancerous women.
Klin. Wochschr. 33, 57-59, 1955

77 - UNGAR F. DORFMANN R.I.
Incorporation of C 14 in the urinary steroids in vivo.
J. Biol. Chem. 205, 125-132, 1953

78 - WARREN D.
Etudes comparatives des effets anaboliques de trois steroides androgenes.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 503, 1952

79 - WEST C. DAMAST B.L.
Conversion of testosterone to estrogens in castrated adrenalectomized human female
J. Biol. Chem. 218, 409-418, 1956

80 - WEST C.D. HOLLANDER V.P. KRITCHEVSKY T.H. DOBRINER K.
The isolation and identification of testosterone, Δ^4 androstenedione 3,17, and keto cholesterol from spermatic vein blood.
J. Clin. Endocrinol. 12, 915, 1952

81 - WEST C.D. TYLER F.H. BROWN H.
The effect of intraveinous testosterone on nitrogen and electrolyte metabolism
J. of Clin. Endocr. 11, N° 8, 833-842, 1951.

82 - WILHELM G.
Corticoid and ketosteroid excretion in urine of the mouse after röntgen radiations.
Strahlentherapie, 97, 75-77, 1955

83 - ZACCO M. PERRINI M.
Testosterone in patients with cancer.
Folia Endocrinol. (Pisa) 8, 763-70, 1955.

84 - ZAFFARONI A. BURTON R.B.
Identification of corticosteroids of beef adrenal extract by paper chromatography.
J. Biol. Chem. 193, 749-767, 1951.

85 - ZIMMERMAN W.
Z. Physiol. Chem. 233, 257, 1935

86 - ZIMMERMAN W.
Z. Physiol. Chem. 245, 47, 1936

87 - ZYGMUNTOVICZ A.S. WOOD M. CHRISTO E. TALBOT N.B.
Studies of urinary 17 ketosteroid excretion by means at a new microchromatographic method fractionnation procedure.
J. Clin. Endocrinol. 11, 578-596, 1951